

LE MYELOME HYPO OU AGAMMA-GLOBULINEMIQUE

A propos de 3 observations

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1974

par

Jacques OHAYON

Membres du Jury	{	MM. J. LAPORTE	<i>Président</i>
		J. DUCOS	{ <i>Assesseurs</i>
		J. ARLET	
		R. FEDOU	
			J.-L. ALBAREDE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546624_0026

LE MYELOME HYPO OU AGAMMA-GLOBULINEMIQUE

A propos de 3 observations

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1974

par

Jacques OHAYON

Membres du Jury

MM. J. LAPORTE

Président

J. DUCOS

J. ARLET

R. FEDOU

Assesseurs

J.-L. ALBAREDE

Suppléant

LE MYELOME HYPO OU AGAMMA-GLOBULINÉMIQUE

À propos de 3 observations

THÈSE

pour le Doctorat d'État en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en juin 1974



Jacques CHAYON

Président

M. J. LAPORTE

J. DUCOS

J. ARLET

R. FÉDQU

J.-L. AUBARÈDE

Membres du jury

Membres du jury

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. MARQUES

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrie	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique et Chirurgie Cabine-palpébrale MAXILLO	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie faciale	M. CLAUX	Rangueil
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUIS SOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophthalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FÉDOU R.	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENGUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHORE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil

Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G	Rangueil
Hépatogastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. GAY	Purpan
Plastique et Reconstructive		
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phthisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A	Purpan
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie	M. FABIE	Rangueil
Stomatologie		
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

Liste arrêtée le 8 Mai 1974

A MA FAMILLE

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE
Professeur de sémiologie et Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux

vous nous avez fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
recevez ici notre hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DUCOS
Professeur d'immunologie
Biologiste des hôpitaux
Directeur adjoint régional du
Centre de Transfusion Sanguine
Chevalier de l'ordre national du mérite.

nous avons beaucoup apprécié votre enseignement
nous sommes sensibles à l'honneur que vous
nous faites en acceptant de siéger à notre
jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. ARLET
Professeur de Médecine Générale
Médecin des hôpitaux

soyez assuré de toute ma gratitude
et toute ma reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FEDOU

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Interne

Médecin des hôpitaux

vous nous avez assisté de vos conseils
et de votre bienveillante sympathie
soyez assuré de notre reconnaissance
et de notre profonde estime.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.L. ALBAREDE

Maître de Conférences Agrégé de Pneumophtisiologie

Médecin des Hôpitaux

nous vous remercions d'avoir bien voulu
juger notre travail. Soyez assuré de notre
reconnaissance.

INTRODUCTION

Le myélome multiple est une maladie qui combine une prolifération plasmocytaire, intra médullaire, et de façon exceptionnelle, extra médullaire, à un désordre humoral et immunitaire.

Chacun de ces deux aspects de la maladie est responsable de complications différentes, que nous allons exposer.

Il arrive très rarement, dans 1 % des cas environ, que la prolifération cellulaire ne soit pas associée à la présence d'une protéine pathologique dans le sang ou l'urine. Il existe 2 cas, bien individualisés :

- 1 - la non excrétion par des plasmocytes, pour des raisons qui sont encore mal connues, d'une immunoglobuline qui est synthétisée et que l'on peut retrouver par immunofluorescence.
- 2 - l'absence de synthèse, cas très rare, mais qui a cependant été prouvé de façon indiscutable, par étude de l'immunofluorescence également.

Nous ferons, dans cette thèse, un exposé général sur les immunoglobulines, leur structure, ce qu'on connaît du mécanisme de leur sécrétion. Nous exposerons ensuite la forme typique du myélome multiple, puis nous reprendrons quelques cas de myélome hypo ou non excréteur retrouvés dans la littérature, ainsi que trois cas observés dans le service du Professeur J. LAPORTE à l'Hôpital Purpan. Enfin, nous envisagerons quelques considérations sémiologiques, cliniques, biologiques et cytologiques concernant les myélomes hypo ou agammaglobulinémiques.

GENERALITES SUR LES IMMUNOGLOBULINES

I - DEFINITION

Les immunoglobulines sont des protéines présentes dans le plasma et le sérum sanguin, ou dans d'autres liquides du corps humain : urine, L.C.R., lait, lymphe, sécrétions du tractus digestif ou respiratoire.

Elles possèdent des sites réactifs leur permettant de se combiner spécifiquement avec les déterminants antigéniques portés par les molécules des antigènes : c'est le site de combinaison avec l'antigène qui confère sa fonction essentielle à l'immunoglobuline. Il existe 5 grandes classes d'immunoglobulines : Ig G, Ig A, Ig M, Ig D, Ig E que l'on a pu retrouver chez les sujets sains et chez les sujets atteints de dysglobulinémie, de myélome ou de maladie de WALDENSTROM.

II - MOYENS D'ETUDE DES IMMUNOGLOBULINES

1°) L'électrophorèse sur support solide

Les supports employés ont été successivement le papier, puis l'acétate de cellulose et le gel d'amidon, qui donnent de meilleurs résultats.

a) Electrophorèse sur acétate de cellulose

La classification de la protéine monoclonale selon sa mobilité n'est pas superposable à la classification antigénique . les macroglobulinémies de WALDENSTROM fournissent souvent des aspects voisins des myélomes de mobilité bêta ou gamma. Un examen simultané du sérum et des urines est souvent nécessaire pour affirmer la possibilité d'une production monoclonale.

b) Electrophorèse en gel d'amidon :

Le support gel d'amidon se comporte également comme un tamis moléculaire. Les molécules se classent en fonction de leur mobilité électrophorétique d'une part, de leur dimension d'autre part. Au lieu de 5 fractions classiques sur papier, on a pu en séparer un plus grand nombre. C'est par ce procédé, en particulier, que la distribution génotypique des haptoglobines a pu être mise en évidence.

Une bande anormale, absente sur le papier, peut se trouver présente sur le gel.

2°) L'ultracentrifugation analytique

Ce procédé ne peut être mis en pratique que dans les laboratoires spécialisés. Il permet de séparer les constituants du sérum humain normal selon leur constante de sédimentation, en trois groupes : 4 S, 6 à 7 S, 14 à 19 S, et de faire une estimation quantitative de chacun d'entre eux.

Dans le cas de la maladie de KAHLER ou de WALDENSTROM, la fraction 7 S ou la fraction 19 S sera considérablement augmentée, et on pourra dans certains cas retrouver des constantes de sédimentation plus élevées correspondant à des polymères.

Ce procédé permet également, sur des préparations purifiées de la protéine monoclonale, de préciser d'autres paramètres moléculaires constante de diffusion, poids moléculaire, degré de polymérisation.

3°) Méthodes immunochimiques

a) L'immunoélectrophorèse :

Mise au point à l'origine par GRABAR et WILLIAM transformée ensuite en microméthode par SCHEIDEGGER est la technique universellement utilisée pour les études immunochimiques de nombreux antigènes. Le principe repose sur une migration électrophorétique suivie d'une immunodiffusion dans un milieu gélifié.

Au cours du premier temps, les différents constituants du mélange antigénique sont fractionnés dans le sens longitudinal de la préparation en fonction de leur coefficient de migration électrophorétique dans le milieu gélifié utilisé et du courant d'électro-osmose.

Dans un deuxième temps, est réalisée une double diffusion entre d'une part l'anticorps ou les anticorps contenus dans une gouttière découpée parallèlement au sens de migration électrophorétique dans le milieu gélifié utilisé et d'autre part les antigènes à partir du point où ils se trouvent en fin de migration électrophorétique.

Au point de rencontre des fronts de diffusion, antigènes et anticorps spécifiques réagissent entre eux pour former des complexes immuns qui pourront devenir insolubles et donc précipiter dans le gel lorsqu'un rapport idéal molécule d'Ag/molécule d'Ac (zone d'équivalence, variable avec chaque système) sera atteint.

Une fois le phénomène de diffusion terminé, par épuisement des réactifs, les zones de précipitation ne subissent plus de modification et ont alors une forme en arc de cercle plus ou moins ouvert et à concavité tournée vers l'antigène.

La forme de l'arc, l'épaisseur du trait, le dédoublement éventuel, la distance du sommet par rapport à la gouttière des Ac, sa régularité, apportent des renseignements précieux quant à la quantité d'antigène, sa pureté, sa quantité, son homogénéité, puisque le paramètre anticorps est connu, constant d'une expérimentation à l'autre en quantité comme en qualité.

En utilisant des immuns sérums monospécifiques de classe ou de type d'immunoglobuline, il est possible d'identifier très précisément les différentes immunoglobulines au sein d'une préparation antigénique complexe comme le sérum ou l'urine.

Il y a cependant des risques d'erreur et des difficultés. La plus fréquente est la méconnaissance d'une anomalie quantitative surtout par excès d'antigène, responsable dans certains cas d'un

déplacement de la zone d'équivalence en dehors des limites de la réaction, se traduisant donc par une absence de trait de précipitation, d'où la nécessité de toujours faire une électrophorèse simple dans les mêmes conditions que l'immuno-électrophorèse.

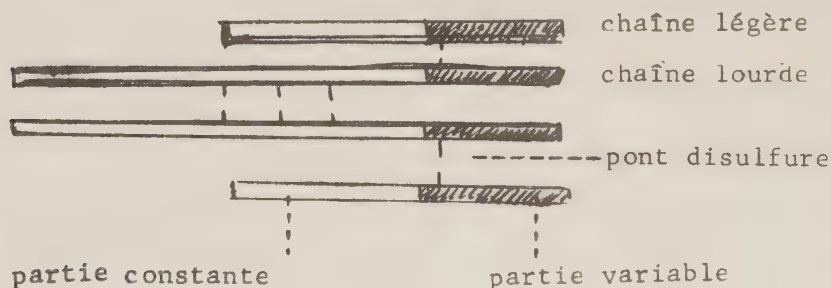
En cas de caractère cryoprécipitant, on pratique une étude séparée de la fraction précipitant à basse température qui peut contenir la protéine M.

III - STRUCTURE ET CARACTERES GENERAUX DES IMMUNOGLOBULINES

Les Ig sont constituées de deux sortes de chaînes : chaînes lourdes et légères. Les chaînes lourdes se répartissent en 5 classes : alpha, gamma, mu, delta, epsilon. Les chaînes légères existent en deux types : kappa et lambda.

Chaque classe de chaîne lourde peut se combiner à un des deux types de chaîne légère.

Dans une molécule d'anticorps, il y a 2 chaînes lourdes de même classe et deux chaînes légères de même type, disposées ainsi :



Le nombre de pont disulfure entre deux chaînes lourdes est de 15 à 20. Il n'y a qu'un seul pont entre chaîne légère et chaîne lourde.

On distingue, dans une molécule d'Ig G, une région constante C terminale- en fait, région peu variable- et une région hypervariable N terminale, du côté du site de combinaison avec l'antigène, ces deux adjectifs se rapportant en fait à la variabilité d'une molécule à l'autre de la séquence des acides aminés formant la chaîne protéique.

L'hypervariabilité du site de combinaison avec l'Ag expliquerait l'adaptation possible des immunoglobulines avec les différents tantigènes.

Diverses théories génétiques ont essayé de rendre compte des résultats des études biochimiques. La plus plausible explique que, pour coder ces deux régions, il existerait deux sortes de gènes différents :

- pour coder la région constante, un nombre de gènes limité,
- pour coder la région variable, un nombre de gènes beaucoup plus élevé, ou encore des mutations intervenant sur chaque clone de lymphocyte.

Dans cette optique, on a cherché à savoir si les deux régions, constante et hypervariable étaient synthétisées séparément, ou bien si, au contraire la chaîne protéique était synthétisée d'un seul tenant. Des expériences récentes, utilisant des acides aminés marqués ont prouvé que la chaîne était synthétisée d'un seul tenant (MELCHERS, 55).

Les différentes classes d'Ig ont des différences notables de constitution et de rôle.

Les Ig G, dont il existe 4 sous classes, se retrouvent dans le sang. Ce sont les anticorps de la réponse immunologique de type secondaire. Ils portent des marqueurs allotypiques : le système Gm, système polyallélique à 22 facteurs reconnus. Il existe une relation entre les 4 sous classes d'Ig G et la présence des Allotypes Gm.

Les Ig A, dont il existe deux catégories :

- 1 - les Ig A du sérum, dont il existe deux sous classes, Ig A1 et Ig A2, sont riches en sucres peuvent s'associer à d'autres protéines et se polymériser en complexes de constante de sédimentation allant de 7 à 17 S.

- 2 - les Ig A sécrétoires, présentes dans la salive, les sécrétions bronchiques, gastro-intestinales et urinaires dont les molécules sont constituées de 2 unités d'Ig A réunies par une structure complexe, faite de la pièce sécrétoire, sécrétée par les cellules épithéliales, et de chaînes J, alors que l'Ig A est sécrétée par les plasmocytes des muqueuses.

Les Ig M sont formées de 5 unités, disposées à la manière d'une étoile à 5 branches. Ce sont les AC participant à la réponse immunitaire de type primaire.

Les Ig D ont une molécule riche en sucre. Présents dans le sérum, à très faible concentration (0,025 mg/l) et dont la participation dans les phénomènes immunitaires est inconnue.

Les Ig E sont présents dans le sérum à très faible concentration également (0,0003 mg/l). Ce seraient les réagines des sujets allergiques. La molécule contient 11 % de sucres, elle est thermolabile.

IV - SYNTHÈSE DES Ig : BASES BIOCHIMIQUES ET IMMUNOCHIMIQUES (55)

Les Ag sont produits par les plasmocytes ; ils sont formés de chaînes protéiques et d'un complexe glucidique. Le code génétique, contenu dans l'ADN et l'ARN est interprété par les ribosomes, qui lui font correspondre des acides aminés, de façon à former des chaînes protéiques.

- On sait que les chaînes lourdes et les chaînes légères d'une même Ig sont synthétisées par le même plasmocyte, mais par des ensembles de ribosomes différents (par des expériences d'immunofluorescence).

- Nous avons vu le problème posé par la question de savoir si les parties constantes et variables d'une même chaîne, lourde ou légère, étaient synthétisées ensemble ou séparément et comment il a été résolu en utilisant des acides aminés marqués : les deux parties sont synthétisées d'un seul tenant (55).

- Par contre, on n'a pas de preuve permettant d'affirmer que la partie constante et la partie variable sont sous le contrôle de deux gènes différents.

- La chaîne légère se lierait à la chaîne lourde alors que la synthèse de cette dernière n'est pas terminée au niveau des ribosomes ; un pont disulfure se forme entre chaîne légère et chaîne lourde, il se constitue ainsi des demi-molécules qui, à leur tour, se lient entre elles par des ponts disulfure.

- Les sucres se fixent suivant une succession connue :

- . les molécules de glucosamine se fixent à la chaîne lourde alors qu'elle est encore attachée au ribosome,
- . d'autres sucres se fixent après le détachement : mannose, galactose,
- . d'autres encore se fixent après que la molécule d'Ig est sortie du plasmocyte : fucose, acide neuraminique. Des enzymes sont sans doute impliquées dans la fixation de ces sucres.

On pourrait penser que, à chacune des étapes que nous avons décrites ici, peut exister une défectuosité dont le résultat serait un trouble de la sécrétion ou de l'excrétion.

- Soit défaut de liaison disulfure entre chaîne lourde et chaîne légère.

- Soit défaut dans la liaison entre chaîne protéique et sucres, susceptible d'empêcher la migration de la molécule.

Enfin, il pourrait exister des substances inhibant la sécrétion des Ig en bloquant la liaison entre portion glucidique et portion protéique. Mais tout cela est encore du domaine des hypothèses (55).

Dans le myélome, la présence de chaînes légères non combinées est à l'origine de la protéinurie de B.J.

- Pour certains, elle peut être interprétée comme le résultat d'anomalies structurales à leur niveau, empêchant la constitution de ponts disulfures entre chaîne légère et chaîne lourde (SCHUBERT et COHN, 1968).

- Pour d'autres, le blocage serait dû à un excès de synthèse de la chaîne légère, qui pourrait dans certains cas, être attribué à la polysomie du chromosome codant la chaîne légère (YOSHIDA, référence non trouvée).

Au cours du myélome, les Ig produites ne sont pas toujours de structure normale, on a pu constater l'existence de protéines monoclonales portant des délétions d'étendue variable, faites de quelques Acides aminés à une centaine, et siégeant soit en fin de chaîne, soit à l'intérieur des chaînes ; ce qui laisse supposer la présence d'une anomalie chromosomique de l'ADN (FRANKLIN et FRANGIONE (32), TERRY et OHM (91), SELIGMANN (82).

V - BASES CELLULAIRES DE LA SYNTHÈSE DES ANTICORPS

Au cours de l'embryogenèse, les cellules lymphoïdes primitives colonisent les organes lymphoïdes dits "primaires" : thymus d'une part, moelle osseuse d'autre part. De là, ils migrent vers les organes lymphoïdes secondaires : foie, rate, ganglions lymphatiques, plaques de Peyer, anneau de Waldeyer.

On distingue deux populations différentes par leur localisation et leur fonction, mais non par leur morphologie : les lymphocytes T ou thymo-dépendants, et les lymphocytes B ou thymo-indépendants. La microscopie optique ne permet pas de les distinguer, mais, grâce au microscope électronique à balayage, on a pu voir que la surface des lymphocytes B était plus couverte d'aspérités que celle des lymphocytes T.

Les lymphocytes T ont une durée de vie très longue : 5 ou 10 ans chez l'homme ; ils circulent librement dans le sang, la lymphe, les ganglions lymphatiques. La phytohémmagglutinine stimule de façon prépondérante les lymphocytes T, accélérant le rythme des mitoses, et la transformation des lymphocytes en lymphoblastes (permettant ainsi de distinguer, dans une population lymphocytaire, les lymphocytes B des lymphocytes T. L'identification des lymphocytes T se fait également à l'aide des antigènes anti-théta (chez la souris, pas encore chez l'homme) et par la réaction des peroxydases qui est plus intense avec les lymphocytes T.

Des cultures des lymphocytes pratiquées par CATOVSKY et coll. (16) et soumises à la stimulation par la phytohémmagglutinine (PHA) ont suggéré que la transformation lymphocytaire induite par la PHA est déprimée seulement dans les désordres lymphoprolifératifs et non dans le cas des dyscrasies plasmocytaires, ce qui suggère que le trouble est situé au niveau plasmocytaire uniquement.

Les lymphocytes T émettent des facteurs solubles : facteur mitogène, qui accroît la multiplication des lymphocytes, facteur accroissant la perméabilité vasculaire, facteur d'immobilisation des macrophages et des polynucléaires sur les lieux du conflit immunitaire, favorisant ainsi la phagocytose, facteur de transfert qui confère la qualité de cellules sensibilisées à des lymphocytes qui n'ont jamais été en contact avec l'antigène et le très important facteur d'activation des macrophages, tous ces facteurs étant regroupés sous le terme de lymphokines.

Les lymphocytes T sont porteurs d'Ig appelées Ig X, situées à leur surface, dont la nature et la composition en chaînes lourdes et légères sont controversées (certains pensent qu'il s'agit d'Ig M monomères).

Les lymphocytes B ont une durée de vie plus brève qui se compte en jours ou en semaines, sont des cellules productrices d'Ig et peuvent se transformer en plasmocytes, forme plus hautement spécialisée.

Les lymphocytes situés dans les ganglions lymphatiques extra digestifs élaborent les Ig G et les Ig M, ceux situés dans les plaques de Peyer et les ganglions annexes du tube digestif élaborent les Ig A. Il existe une grande variété de cellules spécialisées.

Les lymphocytes B représentent 20 à 50 % des lymphocytes du sang circulant.

Il existe une collaboration entre les lymphocytes T et les lymphocytes B (qui se transforment en plasmocytes). Quelles en sont les modalités ? Certains pensent (ROITT, 74) qu'il y a trois hypothèses possibles :

a) Concentration des Ag par le lymphocyte T

Le lymphocyte T sous la forme de lymphoblaste, capte, grâce à ses anticorps de surface, les déterminants du porteur d'antigène, ce qui donne lieu à une concentration locale forte des groupes d'haptènes qui stimuleront les récepteurs du lymphocyte B.

(Il faut signaler que les polymères, comme le polyvinylpyrrolidone, qui reproduisent un grand nombre de fois le même motif antigénique, peuvent stimuler directement les cellules B sans intervention des cellules T).

b) Une autre explication possible est que les nombreux facteurs solubles fabriqués par le lymphocyte T, sensibilisé par son contact avec l'antigène, ont un effet non spécifique de stimulation sur les lymphocytes B proches. Les lymphocytes B représentent 20 à 50 % des lymphocytes du sang circulant.

Il y a une coopération entre lymphocytes B et T pour la réponse immunitaire ; quelques antigènes peuvent stimuler directement les cellules B sans intervention des cellules T. Ce sont des polymères qui reproduisent un grand nombre de fois le même motif antigénique.

Pour les autres antigènes : la cellule T reconnaît l'antigène et transmet l'information à la cellule B. Le contact direct

entre cellule B et T n'est pas nécessaire : des expertises in vitro ou les deux populations cellulaires, incubées avec l'Ag sont séparées par un filtre millipore ont prouvé que cela n'entrave pas l'immunisation. Par contre, le macrophage est indispensable : l'addition de sérum antimacrophage supprime toute immunisation par les Ag T (39 bis).

Pour certains auteurs, l'antigène reconnu par les lymphocytes T, est fixé à leur surface par des Ig M monomères. Le complexe antigène Ig M est alors libéré et s'adsorbe à la surface des macrophages, où il se trouve bientôt très concentré. Il est ensuite transféré sur la membrane des lymphocytes B qui viennent au contact des macrophages, ce qui déclenche la synthèse des Ac correspondants. Si la quantité d'antigène en circulation est telle que le nombre de molécules de complexe Ag-Ig M mis en circulation par les lymphocytes T dépasse les possibilités de fixation des macrophages, ce complexe parvient directement au lymphocyte B et déclenche une réaction de tolérance (on sait en effet que l'injection à un animal d'un complexe Ag-Ac est une bonne méthode pour le rendre tolérant à l'antigène (39 bis).

Les plasmocytes sont des cellules spécifiques dans la synthèse des immunoglobulines. Ce sont des cellules mononuclées de 10 à 15 microns de diamètre, avec un noyau rond dont la chromatine est groupée en mottes denses. Le cytoplasme est fortement basophile en raison de la richesse en ARN, avec une zone périnucléaire plus claire, l'archoplasme. L'appareil de Golgi est développé et correspond à la zone claire qu'on voit au microscope optique. Tout le reste du cytoplasme est occupé par l'ergastoplasme, constitué de sacs concentriques anastomosés qui portent sur leurs parois externes des ribosomes, grains minuscules groupés en formations appelées polyribosomes qui ont la forme de rosettes ou de spirales. Les produits de sécrétion s'accumulent dans les sacs ergastoplasmiques.

Le rôle de l'appareil de Golgi est de concentrer les produits d'origine ergatoplasmique sous la forme de grains de sécrétion qui migrent vers la membrane cellulaire au niveau de laquelle ils

sont rejetés vers l'extérieur.

Dans la grande majorité des cas, 1 plasmocyte produit un seul type de chaîne lourde et un seul type de chaînes légères, mais il a été possible par immunofluorescence de voir des cellules présentant une double sécrétion (80 bis).

VI - CATABOLISME DES ANTICORPS

Selon la théorie de BRAMBELL (1966) les immunoglobulines sont pinocytosées à un taux constant par les macrophages, et une fraction des Ig ingérées s'attacherait à un site récepteur spécifique qui la protégerait de la protéolyse, lui permettant de retourner dans la circulation.

SPIEGELBERG et Coll. (1968) (89) ont étendu la théorie en considérant la différence de susceptibilité des diverses sous classes d'Ig G à la protéolyse et à ses effets sur les molécules attachées et non attachées aux sites récepteurs. Dans un tel système, les molécules les moins labiles auraient tendance à s'accumuler.

EIN et WALDMANN (28) remarquent, dans un cas de maladie des chaînes lourdes gamma, que la demi-vie de la protéine monoclonale est identique chez des sujets sains à qui elle a été injectée et chez le sujet malade, d'une part, et d'autre part, semblable à la demi-vie de l'Ig G3 correspondante, ce qui indique que l'accumulation de chaînes lourdes ne provient pas d'un catabolisme défectif, mais d'une synthèse excessive.

Les demi-vies diffèrent selon la classe considérée :

Ig G : 24 jours

Ig A : 6 jours

Ig M : 5 jours

Ig D : 0,4 jours

Ig E : ?

Il faut noter que les chaînes légères libres ont un catabolisme différent des Ig entières (cf. WALDMANN et STROBER, 1969, (92)).

Principales propriétés des 5 classes d'Ig

(DAGUET : immunologie)

(SELIGMANN et KLEIN)

	Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	Ig E
Taux sérum mg/ml moyen externes	11,7 6,5-17	2,2 1-4	1,2 0,5-2,2	0,025 0,003-0,14	0,0003 0,0001-0,0014
Constante sédiment.	7 S	7 S polymères : 9-17 S	19 S	7 S	8 S
Poids Molé- culaire	155-000	170-000	900-000 (5x18000)	155-000	195-000
Glucides totaux(mg %)	2-3	5-10	8-12	11	10
Formule mo- léculaire	$\gamma_2 \lambda_2$ ou $\gamma_2 \lambda_2$	$\alpha_2 \lambda_2$ ou $\alpha_2 \lambda_2$	$(\mu_2 \lambda_2)_5$ ou $(\mu_2 \lambda_2)_5$	$\delta_2 \lambda_2$ ou $\delta_2 \lambda_2$	$\epsilon_2 \lambda_2$ ou $\epsilon_2 \lambda_2$
Allotypes GM inv	+	- +	- +	- +	- +
1/2 vie (jours)	24 sauf Ig G ₃	6	5	3	?
Synthèse mg/kg/j	42	21	4	0,4	?
Distribution intravasc. %	44	40	70	73	?
Sécrétions exocrines		++			
Fixation du C'	+ sauf Ig G ₄		+		
Transfert placentaire	+ sauf Ig G ₂				
Anaphylaxie cutanée passives réagine	+ sauf Ig G ₂				+ ++

MOYENS D'ETUDE DU PLASMOCYTE ET DE LA PROLIFERATION PLASMOCYTAIRE

1°) Le médullogramme et la ponction-biopsie osseuse

Le médullogramme ramène un échantillon de tissu hématopoiétique examiné sous forme d'un frottis. La ponction-biopsie de l'aile iliaque ou d'une tumeur myélomateuse permet un examen plus précis : coupe de tissu hématopoiétique organisé.

On distingue (MALLARME) :

- Les myélomes plasmocytaires à cytologie différenciée, certains plasmocytes étant atypiques. Ce sont les plus fréquents.
- Les myélomes plasmablastiques, rares.
- Les myélomes mixtes, où la prolifération plasmocytaire domine.

L'importance de la plasmocytose médullaire est variable de 2 à 90 % des cellules.

La densité plasmocytaire peut varier d'un endroit à un autre. En moyenne, 10 à 20 %, un taux bas n'excluant pas le myélome.

Noter qu'une plasmocytose médullaire au-dessus de 5 % peut être réactionnelle à diverses causes, n'étant pas due au myélome (18).

- Réaction d'hypersensibilité à diverses substances : pénicilline, sulfamides, maladie sérique.
- Collagénoses : RAA, LED, PR.
- Maladies infectieuses et chroniques, affections granulomateuses.
- Cirrhoses.
- Hémopathies malignes.
- Aplasies médullaires.

- Cancers (mais association possible d'un cancer et d'un myélome, et d'autre part, des cellules métastatiques peuvent prendre l'aspect de plasmocytes.
- Affections diverses : amyloidose,
syndrome de déficit immunitaire
(hypoplasie thymique).

2°) La cytologie optique et la microscopie électronique (3, 5, 46, 63)

Le plasmocyte adulte normal est une cellule arrondie ou ovale de 12 à 14 microns de diamètre, avec un cytoplasme très basophile, un noyau arrondi ou ovale, petit et excentré, entouré d'un halo périnucléaire. C'est l'archoplasme qui n'est autre qu'un organe de Golgi développé. La basophilie forte de la cellule est due à sa richesse en A.R.N. ribosomal.

La chromatine du noyau est dense, groupée en grosses mottes anguleuses, il n'y a pas de nucléole. Les anomalies du plasmocyte peuvent porter sur la taille de la cellule, sur la constitution de cytoplasme, sur le noyau.

Le plasmocyte très jeune, volumineux, plurinucléolé, sans archoplasme, au cytoplasme non basophile, rappelant l'aspect des cellules réticulaires très indifférenciées correspond aux formes anaplasiques du myélome. Entre ces deux types cellulaires existent tous les stades intermédiaires, associés ou non à d'autres anomalies :

- vacuolisations ou granulations azurophiles du cytoplasme, etc...
- polyploidie.

Il faut noter l'aspect bien particulier des cellules du myélome à Ig A qui donne naissance aux cellules dites "flammées" (PARASKEVAS et Coll. 63, 61), en microscopie optique : un cytoplasme éosinophile, trabéculé et demeurant basophile autour du noyau ; des expansions cytoplasmiques en forme de branche, se détachant du corps principal de la cellule.

Il existe également des "thésauocytes", c'est-à-dire des cellules à noyau picnotique et cytoplasme trabéculé contenant de grandes quantités de protéines emmagasinées, en microscopie électronique :

Le réticulum endoplasmique forme des citernes. Plus les citernes sont remplies, plus le noyau est picnotique et périphérique. Entre les citernes, il y a des bandes étroites de cytoplasme, contenant des granules de ribo-nucléoprotéines. La zone de Golgi est de taille normale et contient des microvésicules. Les bandes de cytoplasme sont P.A.S. négatif, le réticulum est P.A.S. positif (donc présence de polysaccharides).

Il n'y a pas de différence fondamentale en microscopie électronique entre thésauocytes et cellules flammées.

Le myélome non excréteur montre également des particularités morphologiques notables : les plasmocytes sont le plus souvent des formes très jeunes, de grande taille (30 à 50 microns),

- on retrouve diverses inclusions, intracytoplasmiques et/ou intra nucléaires,
- les sacs du réticulum endoplasmique sont très souvent bourrés de sécrétion, ce qui peut témoigner d'une difficulté d'excrétion,
- la nature de l'immunoglobuline sécrétée est détectable par immunofluorescence,
- les myélomes hypo ou non sécrétant, selon les observations recueillies, semblent être constitués seulement de plasmocytes à Ig A ou à Ig G.

Remarque : On a rapporté des cas où l'immunofluorescence était négative, preuve qu'il y avait absence de synthèse et non absence d'excrétion (33).

3°) La cytogénétique

Dans les myélomes dont le caryotype a été étudié, on a observé des résultats très discordants ; on observe des anomalies numériques et des anomalies morphologiques des chromosomes qui semblent très variables.

Pour DAS et AIKAT (1967) (22), les anomalies sont variables d'un patient à un autre et d'une cellule à l'autre. Les séries chromosomiques les plus touchées sont, par ordre décroissant, les séries C, A, G, B. Il faut rapprocher ces anomalies de celles décrites dans la leucémie aiguë.

Pour CASTOLDI et Coll. (1963) (11), on retrouve un marqueur métacentrique aberrant de taille médium dans toutes les cellules. Le nombre des chromosomes varie entre 42 et 45. Les anomalies numériques touchent surtout le groupe C. Les anomalies morphologiques sont des délétions qui peuvent être des délétions internes. (A rapprocher des anomalies observées dans la maladie de Waldenstrom : présence de chromosomes marqueurs M.W.).

Des observations ont montré la similitude des modifications chromosomiques produites par les virus et induites par les cancers :

- inhibition de la division cellulaire,
- cassures chromosomiques,
- pulvérisation de chromosomes,
- modification du nombre des chromosomes.

Les virus en causes étant ceux de la rubéole, de la varicelle, de l'hépatite, du sarcome de Rous chez la souris, de l'herpès.

Quand une souche cellulaire a pu persister in vitro, donner ce qu'on appelle une souche "établie", le virus semble avoir disparu, on n'observe plus d'inclusions de type viral dans la cellule. Mais il est toujours présent, car le contact de cellules saines le remet en activité (BOUE et BOUE, 3 bis).

On observe, d'autre part, que dans certains cancers humains, les chromosomes du groupe C ont tendance à être en excès, et ceux du groupe D et C à devenir insuffisants, ce qui concorde avec les observations de lymphome de Burkitt, affection d'origine virale reconnue.

Une observation (SORENSEN 1965) (88) fait état de la découverte, dans deux cas de myélomes, de particules virales dans des plasmocytes étudiés au microscope électronique. Dans les deux cas, il s'agissait de maladie des chaînes lourdes alpha, mais l'étude de 15 autres cas n'a montré aucune particule virale et l'auteur ne tire aucune conclusion.

4°) L'étude des Ig de surface

Environ 20 % des lymphocytes sanguins sont porteurs d'Ig de surface, décelables par les techniques d'immunofluorescence. Si le problème paraît simple pour les B lymphocytes, à la surface desquels on peut retrouver les différentes classes d'Ig, gamma, mu, delta, epsilon, alpha, et les différents types kappa et lambda, des chaînes légères d'Ig, le problème est beaucoup plus complexe pour les T lymphocytes, à la surface desquels on a pu déceler des chaînes légères des résultats contradictoires quant à la mise en évidence des chaînes lourdes ne permettent actuellement pas de dire s'il s'agit d'une absence totale de chaînes lourdes ou bien d'une difficulté technique de mise en évidence due à l'enfouissement du fragment Fc, porteur des déterminants allotypiques à l'intérieur de la membrane.

Au cours du myélome, plusieurs éventualités peuvent se présenter : (PREUD'HOMME et SELIGMANN, 73)

1 - Une population de lymphocytes sanguins et médullaires porteurs des mêmes chaînes d'Ig monoclonales.

2 - Une Ig présente sur les lymphocytes médullaires et non sur les lymphocytes sanguins.

3 - Une Ig sur la surface des plasmocytes et non sur celle des lymphocytes.

4 - Rien à la surface des plasmocytes ou des lymphocytes (ce qui pourrait être dû à un défaut de sensibilité de la technique ou des réactifs.

Dans la maladie des chaînes lourdes, on retrouve ces dernières à l'intérieur du cytoplasme. On n'a pas constaté de chaînes lourdes de surface. D'autre part, au cours de la réticulose de Sézary, les lymphocytes observés pourraient bien être des lymphocytes T, car ils ne portent pas d'Ig (on ne peut pas affirmer formellement que ce sont des lymphocytes T).

Enfin, on a pu observer que lors des déficits immunitaires avec adénopathies, les lymphocytes que l'on observe sont des lymphocytes B chargés d'immunoglobulines, que l'on peut détecter en surface, mais incapables de se transformer en plasmocytes.

Au cours de la leucémie mymphoïde chronique, il y a présence d'Ig 7 S sur 70 % à 98 % des lymphocytes du sang.

le myélome

1) Formes cliniques

= Début par signes hématologiques : aplasie, (anémie normochrome, granulopénie) par étouffement des lignées hématopoïétiques, ou hémorragies.

= Début par signes rénaux : glomérulopathies de dépôt (dépôts protéiques ou calcifications cause d'insuffisance rénale, ou tubulopathie, qui peut parfois s'exprimer par un syndrome de Fanconi de l'adulte.

= Début par signes infectieux : infections respiratoires le plus souvent dû à la diminution du taux des gamma globulines normales qui protègent contre les infections).

= Début par signes cutanés : le plus souvent syndrome de Raynaud dû à la cryoglobulinémie. La prolifération plasmocytaire sous-cutanée est tout à fait exceptionnelle.

= Enfin, un myélome à son début peut être absolument sans expression clinique, et découvert, à l'occasion d'un examen systématique par l'examen biologique.

Un myélome évolué peut présenter tous ces signes, et, de plus, développer une amylose, dont l'origine semble être le trouble de sécrétion des immunoglobulines lui-même ?

L'aspect clinique peut être différent selon la classe d'immunoglobuline intéressée par la prolifération plasmocytaire (DOBBS, 43). Le myélome à Ig G représente 53 % des cas et s'accompagne souvent d'infections, moins fréquemment d'hypercalcémies et d'amyloïdoses.

- Le myélome à Ig A: 22 % des cas, souvent hypercalcémique, peu infecté, avec amyloïdose assez fréquente. Protéine de BJ plus fréquente et en quantité plus importante.

- Le myélome à chaîne légère : 20 % des cas, accompagné de lésions ostéolytiques, avec plus d'hypercalcémies, d'insuffisances rénales d'amyloïdoses. Leur croissance est plus rapide, leur pronostic plus mauvais. Le myélome à chaîne K semble mieux répondre au traitement.

- Le myélome à Ig D : 0,5 % des cas ; fréquemment associé à une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une amyloïdose, des tumeurs extra osseuses. Ils évoluent comme les myélomes à chaînes légères.

- Le myélome à Ig M : 0,5 % des cas, est bien différent de la maladie de WALDENSTRÖM : il n'y a pas de syndrome d'hyperviscosité, le tableau clinique est différent.

- Le myélome à Ig E (moins de 0,1 %) est un myélome typique.

Les myélomes à chaînes lourdes (moins de 0,1 %) ne concernent pas les os. La maladie des chaînes alpha présente un syndrome de malabsorption avec prolifération plasmocytaire digestive, la maladie des chaînes gamma est un désordre lymphoprolifératif, la maladie des chaînes mu n'est pas un myélome mais une leucémie lymphocytaire chronique ?

L'électrophorèse, dans ces cas de myélome à chaîne lourde, montre plus souvent une bande large qu'un pic étroit.

- Enfin, les myélomes sans protéines pathologiques circulantes (plus de 1 %) semblent la forme de myélome la plus différenciée.

2°) Aspect radiologique (69)

Dans les cas typiques : géodes et décalcification :

- des géodes "à l'emporte pièce" sans réaction de sensification périphérique, de taille variable -le plus souvent 1 ou 2 cm de diamètre, elles peuvent être plus petites ou plus grandes (1 mm ou plusieurs cm).
- La décalcification, à distinguer d'une ostéoporose ou d'une ostéomalacie (qui sont courants à l'âge de survenue du myélome, 50-60 ans.

Dans des cas atypiques : on a pu voir des formes soufflantes et cloisonnées, prenant l'apparence d'une tumeur à myéloplaxe (sur les os longs, le bassin, les clavicules).

- des myélomes condensants : formation de tissu ostéoïde, avec, selon le degré de calcification, ostéomalacie ou ostéosclérose.
- des myélomes envahissant les parties molles, ressemblant ainsi à un cancer des os
- des myélomes extra osseux : tumeurs des parties molles de l'orbite, du tube digestif, du foie, du péritoine, des poumons, des amygdales...

3°) Aspect cytologique

Les plasmocytes, examinées à l'occasion d'une ponction sternale ou d'une P B O (ponction biopsie osseuse) montrent une morphologie et une cytochimie particulière :

- au point de vue morphologique : cellules de grande taille, contenant des vacuoles, des inclusions cristallines, des noyaux multiples.
- les colorations montrent des anomalies de la chimie interne : le Giemsa montre, le cas échéant, la présence de cellules flammées très basophiles, le P A S montre parfois un déficit en polysaccharides, la réaction des estérases et des phosphatases montre une hyper activité de ces enzymes, qui semble caractéristique du myélome.
- l'immunofluorescence montre avec sûreté la nature de l'Ig en question, et la proportion de plasmocytes qui la sécrètent.

4°) Aspect biologique

L'hyperprotidémie : très fréquente : plus de 68 g/l de protéines totales.

La V.S. : très élevée, dépassant 75 ou 100 à la première heure (à l'inverse, dans 1/4 des myélomes, la V.S. est normale au début de la maladie).

Il y a une relation entre la présence des chaînes lourdes et l'accélération de la V.S. ; la présence de chaînes légères en excès a peu d'effet sur la V.S. en raison de la fuite rénale. On ne peut donc pas exclure la possibilité d'un myélome sur une V.S. normale.

L'hémogramme : Une anémie plus ou moins importante, normochrome et normocytaire, qui s'accroît par étouffement des lignées érythrocytaires par les plasmocytes anormaux. Une leucopénie et une thrombocytopénie sont courantes.

La crase sanguine : On note des anomalies surtout dans le myélome Ig A et la maladie de WALDENSTROM (SUSUMU SUGAI, 84).

- Les protéines du myélome Ig A ont tendance à se polymériser et à former des agrégats, responsables des syndromes d'hyperviscosité et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), qui peut causer des lésions rénales par ischémie.

- A l'inverse, une tendance aux saignements, due :
 - à une action antithrombine,
 - à une couverture du collagène par les protéines du myélome,
 - à une diminution du taux des facteurs de coagulation.

Les urines : Présence inconstante de protéines de Bence-Jones qu'on ne retrouve pas toujours par le procédé de chauffage des urines. La concentration des urines, l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse sont parfois nécessaires.

Les troubles du métabolisme phosphocalcique : nécessitent une étude dynamique, mesure des calcémies, calciuries, phosphatémies, phosphaturies étalées sur plusieurs jours. En effet, ces mesures peuvent être normale sur un ou plusieurs examens isolés.

L'électrophorèse : qui se fait actuellement le plus souvent sur acétate de cellulose montre le plus souvent une hypergammaglobulinémie sous forme d'un pic aigu caractéristique en zone bêta ou gamma. Mais il y a d'autres possibilités :

a) Normogammaglobulinémie

b) Pic en zone alpha :

Un pic en zone α peut correspondre :

- soit à une protéine B.J.
- soit à un fragment d'Ig monoclonale tel qu'on le rencontre dans la maladie des chaînes lourdes,
- soit à une dysprotonémie complexe au cours d'une production biclonale ou triconale,
- soit plus rarement, à la présence d'une protéine monoclonale entière et d'une protéine de B.J.,
- soit à la présence d'une forme polymérisée de la même Ig.

c) Myélomes biclonaux :

On a pu constater les associations alpha-bêta, alpha-gamma, bêta-bêta, bêta-gamma, correspondant à deux protéines de mobilité électrophorétique différente.

Recherche d'une instabilité thermique due à un constituant anormal :

- Cryoglobulinémie : la protéine monoclonale précipite au froid et peut être ainsi facilement isolée à l'état pur, elle peut ralentir la V.S., provoquer un syndrome de Raynaud ou un syndrome hémorragique.

- Pyroglobulinémie : la protéine monoclonale sérique précipite à 56 degrés.

L'immunoélectrophorèse : pratiquée au moyen de sérums totaux reconnaissant l'ensemble des protéines du sérum, et d'anticorps spécifiques des types et des classes d'Ig, c'est l'examen qui permet l'identifica-

tion de la zone anormale observée en électrophorèse, et de préciser son caractère, monoclonal ou non. Cet examen donne aussi de précieux renseignements sur l'état des Ig normales coexistant avec les protéines monoclonales dans les cas particuliers où coexiste une cryoglobulinémie, l'étude électrophorétique du cryoprécipité permet une identification facile du composant monoclonal.

Remarque : une dysglobulinémie peut s'observer dans d'autres cas que le myélome : augmentation d'une classe d'Ig dans :

- la leucémie myéloïde chronique,
- les sarcomes,
- les suppurations chroniques en général,
- les affections rhumatismales (auto-immunes),
- les maladies autoimmunes en général,
- les thrombopénies idiopathiques,
- les cancers,
- les amyloidoses,

des affections diverses : cirrhose éthylique, (association fortuite d'une infiltration lympho-plasmocytaire et d'une grosse rate)

- . PAN (association rare)
- . maladie de Biermer
- . lymphohistiocytose familiale
- . maladie de gaucher, etc... (18)

Dosage des immunoglobulines : les méthodes de dosage font appel à des réactions immunologiques entre d'une part les Ig à doser qui jouent le rôle d'antigène et des immunsérums spécifiques qui jouent le rôle d'Ac. Parmi les techniques les plus utilisées, la plus ancienne et la plus universellement répandue est la technique d'immuno-diffusion radiale simple décrite par MANCINI (52).

Plus récemment a été introduite une technique automatique en flux continu, basée sur une détection néphélométrique du complexe antigène anticorps obtenu. Des techniques radioimmunologiques réservées aux laboratoires spécialisés sont employées, en particulier au dosage des Ig E.

Dans tous les cas, les immusérums employés sont spécifiques des chaînes lourdes Ig A, Ig M, Ig G... On dose de même les chaînes légères avec des antisérums anti K et anti L et on dose les protéines entières en faisant alors intervenir une corrélation en fonction des chiffres obtenus avec les anti chaînes lourdes.

Dans le cas particulier d'une protéine monoclonale, le dosage de la classe d'Ig intéressée par le processus pathologique est toujours erroné en raison de la très étroite spécificité de la protéine qui, de ce fait, ne respecte plus les conditions d'établissement de la droite d'étalonnage.

L'intérêt du dosage au cours d'un myélome est de confirmer les résultats de l'immunoélectrophorèse, de surveiller l'évolutivité de la maladie et les effets de la thérapeutique. Pour cela, il convient de pratiquer des examens régulièrement espacés, et de tenir compte aussi bien des taux des autres classes, en raison de l'étouffement progressif de ces dernières par le processus pathologique.

COMPLICATIONS DU MYELOME

Les plus importantes sont les lésions rénales, l'amylose, les troubles de la crase sanguine. Nous avons déjà parlé des troubles de la crase sanguine, nous parlerons ici des deux autres complications.

a) Les lésions rénales au cours du myélome (34)

Elles peuvent revêtir plusieurs aspects :

- des lésions glomérulaires dues à l'hypercalciurie (20 à 40 % des myélomes),
- des lésions dues à la protéinurie : tubulopathies chroniques, association d'un syndrome de Fanconi à l'insuffisance rénale (dépôt de la protéine de B.J. sur les cellules du tube proximal),
- des lésions dues à l'infection chronique.

L'insuffisance rénale, de pronostic plus sévère dans les myélomes à protéine de B.J. est une insuffisance:

- sans oedèmes ni hypertension,
- sans hématuries microscopiques ni leucocyturie, en dehors des infections urinaires,
- le syndrome néphrotique avec protéinurie non sélective peut se voir en fin d'évolution.

Au niveau microscopique, l'aspect habituel (80 à 90 % des cas) montre :

- des tubes encombrés de cylindres myélomateux, surtout dans les régions distales ; cylindres de grande taille, acidophiles, de structure lamellaire, contenant parfois du calcium en immunofluorescence, ils contiennent la protéine pathologique.

Au contact des cylindres, une réaction macrophagique qui semble d'origine épithéliale.

- un épithélium tubulaire lésé, au niveau du tube distal mais surtout au niveau du tube proximal. Il est aplati, atrophique, les cellules sont d'aspect dégénéré.
- L'interstitium montre une fibrose modérée.
- Les vaisseaux sont normaux.
- Les glomérules présentent une rétractation des pédicelles des podocytes, de telle sorte que la surface de contact entre deux podocytes est moins étendue et diminue l'espace de filtration.

D'autres aspects sont très rares :

- Atrophie tubulaire sévère, sans cylindres, qui fait conclure à la toxicité de la protéine pathologique.
- Infiltrats plasmocytaires dans l'intersticium.
- Cristaux protéiques dans les cellules tubulaires, et/ou dans les cellules endothéliales glomérulaires.
- Dépôts glomérulaires sous endothéliaux d'Ig.
- Néphrocalcinose.
- Amylose.

b) L'Amylose :

Au cours du myélome et d'autres maladies impliquant un trouble immunitaire, comme les suppurations au long cours, les maladies auto-immunes, on observe parfois la formation d'un dépôt de substance amyloïde. On appelle cela l'amylose secondaire. Il existe des amyloses primitives, dites idiopathique, et des amyloses primitives familiales, dues à des troubles héréditaires des sécrétion des immunoglobulines (structure imparfaite d'une des chaînes constituant l'Ig, circulation de chaînes légères libres).

L'étude de la substance amyloïde au microscope optique ne permet de voir aucune structure particulière. Les colorations montrent des affinités tinctoriales particulières : métachromasie au violet de Paris, fluorescence à la thioflavine T, et surtout coloration au rouge congo avec biréfringence en lumière polarisée (dans certains cas de maladie amyloïde débutante, toutes les colorations sont négatives).

L'étude au microscope électronique montre des fibrilles d'une largeur de 100 A, portant une périodicité de 40 A, groupées en faisceau ou bien enchevêtrées en feutrage, d'où une biréfringence en lumière polarisée, et l'absorption non spécifique de nombreuses substances.

On distingue deux localisations des dépôts amyloïdes (LAGRUE et HIRBEC, 48 bis) : les dépôts péri-réticulaires, sur les fibres de réticuline des membranes basales, artériolaires et capillaires (dont l'origine pourrait provenir d'un précurseur circulant) et les dépôts péri-collagènes : dans l'adventice des artères de petit et moyen calibre, ainsi que dans les muscles (dont la production pourrait se faire in situ). Ces deux sortes de dépôts se combinent à des degrés divers selon l'étiologie.

Les cellules qui produisent la substance amyloïde : selon PEARSE et Coll. (66), les chaînes légères produites par les plasmocytes de la moelle osseuse seraient dégradées in situ par les cellules du S R E : les fibrilles amyloïdes, au microscope électronique apparaissent au contact même des cellules du S R E en prolifération, dans les vacuoles cytoplasmiques et dans les invaginations de la membrane cellulaire (cela semble valable pour expliquer les amyloses localisées).

Dans le cas des amyloses généralisées, il est possible que la substance amyloïde, directement formée dans la moelle osseuse se fixe, par ses affinités, sur certains tissus de l'organisme.

Nature de la substance amyloïde :

Des études récentes (EIN et Coll (28), GLENNER et Coll. (38) ont démontré, par détermination de la séquence des acides aminés de la fibrille amyloïde, qu'elle est constituée de tout ou partie de la chaîne légère :

- chaîne légère intacte,
- fragment amino-terminal (partie variable),
- polymère de la chaîne légère intacte avec son fragment amino-terminal).

Il y a 4 hypothèses sur la formation des fibrilles (38) :

- les macrophages cataboliseraient des complexes Ag-Ac
- des délétions géniques feraient produire des fragments de chaîne légère
- il y aurait dans certains cas, synthèse séparée de la partie constante et de la partie variable
- il y aurait (comme dans le myélome) des chaînes légères libres circulant à un taux supérieur à la normale.

Le mécanisme de formation des fibrilles : les chaînes légères libres ont un catabolisme différent des Ig entières (WALDMANN et STROBER (95)). Des études de digestion in vitro de chaînes légères par les enzymes lysosomaux ont montré la formation de polymères composés de chaînes légères entières et des parties constante et/ou variable (TAN et EPSTEIN (13) (92), ces polymères précipiteraient dans le tubule rénal.

Certains (GLENNER) pensent que certaines régions variables de chaînes légères ont une structure amylogène. On voit, notamment, que les chaînes L sont impliquées plus souvent que les chaînes K. On a démontré, dans plusieurs cas, l'existence de polymères circulants de chaînes légères (PARR et Al, 65). Cette polymérisation empêche le passage dans l'urine et permettrait la précipitation là où peut survenir une concentration plasmatique. Ces polymères peuvent précipiter et être digérés par les phagocytes d'où formation de l'amyloïde (les chaînes L sont plus capables de former des polymères que les chaînes K).

Un autre mécanisme pourrait être un défaut de la protéolyse lysosomale : les enzymes étant saturés, par suite de la grande quantité de chaînes légères circulantes, il pourrait en résulter une digestion incomplète des chaînes légères (GLENNER).

Il y a également d'autres composants protéiques dans l'amyloïde non identifiés encore, mais qui pourraient être dérivés de protéines en relation avec les Ig, comme la pièce sécrétoire ou la chaîne J.

Il existe un composant polysaccharidique, dont on pense qu'il s'accumule de manière secondaire.

Les organes dans lesquels se dépose la substance amyloïde sont très divers : foie, muscles, vaisseaux, reins, surrénales,... Un de nos cas personnels était atteint d'amylose cardiaque, qui est constituée d'un dépôt intersticiel, et n'est responsable d'insuffisance cardiaque que quand le dépôt de substance atteint 25 % de la masse cardiaque. Les signes ECG sont plus précoces que les troubles du rythme : ce sont des troubles du rythme, des blocs de branche, des BAV, des troubles de repolarisation ventriculaire.

NB : l'amylase rénale est une contrindication formelle à l'urographie intraveineuse. Celle-ci peut en effet provoquer une anurie, par précipitation de protéines dans les tubules rénaux.

CHAPITRE II

LE MYELOME MULTIPLE HYPO OU AGAMMAGLOBULINEMIQUE

ESSAI DE SEMIOLOGIE

Il faut d'abord distinguer le myélome agammaglobulinémique du myélome hypogammaglobulinémique. La nature, le mécanisme du trouble sécrétoire sont différents dans l'un et l'autre cas :

a) Le myélome hypogammaglobulinémique : l'électrophorèse n'y montre pas de protéine monoclonale, alors que l'immunoélectrophorèse peut la déceler. Ces myélomes sont fréquemment accompagnés d'une protéine de Bence Jones que l'on retrouve dans le sang et l'urine.

b) Le myélome agammaglobulinémique, où on ne retrouve pas de protéine monoclonale ni à l'électrophorèse ni à l'immunoélectrophorèse. On ne peut retrouver l'Ig en cause que par une technique particulière : l'immunofluorescence.

Ces deux catégories de myélome sont bien différentes non pas par la clinique, mais par la physiopathologie :

- Le myélome hypogamma-globulinémique est dû :

. soit à une diminution de l'excrétion alors que la sécrétion est normale, due sans doute à un trouble enzymatique qui inhibe l'excrétion ou à des défauts dans la composition de l'immunoglobuline sécrétée.

. soit à un étouffement de toutes les lignées plasmocytaires normales par la souche pathologique.

- Le myélome agammaglobulinémique est dû :

. soit à une absence totale de sécrétion

. soit à une sécrétion avec absence d'excrétion.

Cette distinction étant faite, on peut donner une sémiologie du myélome hypo ou agammaglobulinémique.

1°) Clinique

L'âge de début est relativement bas : parmi les cas que nous avons notés : il y a des sujets de 38, 40 ans (obs. 2, 13, 30) à côté de sujets plus âgés qui se retrouvent en majorité (60, 80 ans).

Les signes d'appel sont le plus souvent, sinon exclusivement osseux : douleurs osseuses, fractures pathologiques, ostéoporose.

On note cependant dans les observations colligées 1 cas avec des signes cutanés et pas de signes osseux (3) et un cas avec amylose sans signes osseux (personnelle n° 3).

Des observations de myélome abdominal ont été notées : le myélome des organes digestifs, produisant en règle des Ig A est souvent hypogammaglobulinémique (24), mais les observations de ces auteurs sont très incomplètes et certaines ne présentent pas d'immunoelectrophorèse).

L'atteinte rénale : il n'y a de lésions rénales que s'il y a des protéines de Bence Jones, et dans ce cas elle est très fréquente sans être constante (GACH et Coll, 33) : 73 % de lésions anatomiques pour 70 % de manifestations cliniques. Elle est due au caractère toxique des chaînes légères. Elle est toujours de très mauvais pronostic : quand elle est présente, c'est l'insuffisance rénale qui sera cause de la mort du patient. L'évolution est plus rapidement fatale si la maladie intervient au début de la maturité.

2°) Biologie

a) La vitesse de sédimentation :

Elle est subnormale ou très peu augmentée, malgré l'anémie et l'hypoprotéïnémie, car la V.S. est augmentée surtout par la

présence de protéines de haut poids moléculaire. Les chaînes légères à elles seules ne l'augmentent pas, sauf si elles sont polymérisées (cependant, dans les 6 observations de JAEGER et CLEMENT, où il y a une atteinte rénale sévère, la V.S. est très augmentée).

b) La numération-formule sanguine :

Normale au début. L'anémie est fréquente au cours de l'évolution.

c) Les chaînes légères :

Dans le myélome hypogammaglobulinémique, présence fréquente d'une protéine de BJ dans l'urine (que souvent on ne peut retrouver que par concentration de l'urine une dizaine de fois et plus) dans le sang, la présence de chaînes légères monoclonales est difficile à affirmer sur l'immunoélectrophorèse, et se détecte mieux par un dosage des immunoglobulines. (Il peut y avoir polymérisation des chaînes légères, surtout pour les chaînes L (39)).

La libération de la chaîne légère en excès pourrait témoigner d'un défaut de liaison des chaînes lourdes avec les chaînes légères, comme cela a été vu dans le cas de certaines maladies amyloïdes héréditaires (LAGRUE et HIRBEC, 48 bis) où cela est dû à un défaut de structure des chaînes légères. Une autre cause pourrait être un défaut de la synthèse des chaînes lourdes qui empêcherait leur excrétion, alors que les chaînes légères continueraient à être excrétées (MELCHERS, 55).

d) Les chaînes lourdes :

Dans le cas d'une hypogammaglobulinémie, les chaînes lourdes monoclonales peuvent être retrouvées par immunoélectrophorèse, en quantité réduite.

Dans le cas d'un myélome sans agammaglobulinémique, seule l'immunofluorescence permet de retrouver la protéine monoclonale qui se trouve à l'intérieur des plasmocytes.

e) Les protéines totales :

Elles sont, en règle, en quantité diminuée.

CYTOLOGIE

Les cellules flammées, les thésauocytes ont été très tôt décrites, et correspondent à la présence d'Ig A à l'intérieur des plasmocytes.

Dans le cas de cellules flammées, la coloration AAS est souvent pâle, ce qui pourrait refléter une difficulté de l'assemblage des polysaccharides avec les chaînes lourdes, et ainsi explique la difficulté d'excrétion (41, 55).

On a noté dans nombre de myélomes agammaglobulinémiques la présence d'énormes vacuoles intranucléaires et/ou intra cytoplasmique (25). Les inclusions nucléaires semblent refléter la synthèse d'une lipoprotéine (GACH et Coll., 33).

Au microscope électronique, le réticulum endoplasmique est très développé et bourré de sécrétion protéique. Dans de très rares observations, où la sécrétion est totalement absente, le réticulum n'est pas élargi. Il n'y a pas dans les sacs de sécrétion protéique, ni d'inclusions cristallines (SIMAR, 86). L'origine de ces cellules non sécrétantes est probablement la cellule du réticulum.

On constate d'autres modifications très inconstantes :

- nucléoles énormes,
- mitochondries en anneau, mitochondries géantes, figures de myéline intra mitochondriales (BESTETTI et Coll., 3),
- des vacuoles nucléaires et/ou cytoplasmiques particulièrement nombreuses ou volumineuses (DI GUGLIELMO, 25 - VON KLINGHOFER, 48).

QUELQUES OBSERVATIONS RETROUVEES DANS LA LITTERATURE

SERRE et coll, 1956.

1°) Femme, 45 ans, début de la maladie en décembre 1956

Clinique : douleurs aux genoux et aux cuisses, et lombalgies basses.

Etat général bien conservé, pas d'atrophies musculaires.

Radiologie : ostéoporose du rachis, lacunes du bassin à l'emporte pièce.

Biologie : sang : VS 24/57, à 45/75.

NF GR : 4,1 millions GB 7800/mm³

plaquettes 160 000/mm³

urines : albumine 0,05 % pas de protéine de bence-jones.

Fonction sternale : 80 % de plasmocytes de grande taille groupés en amas denses, à gros noyau nucléolé, à chromatine réticulée.

Electrophorèse sérique : normale (prot. totales 68 g/l

Alb. 57 %, Alpha 1 4 %, alpha 2 12 %, bêta 15 %, gamma 12 %

Evolution : sous traitement au cortancyl et au phosphore radioactif, évolution lente (plus d'un an).

ENGLE et WALLIS, 1957

2°) Homme, 38 ans, hospitalisé en avril 1953

Clinique : perte de poids : plus de 15 livres en 1 an
entre pour protéinurie ; anémique ; tendance aux crampes musculaires ; molesse des côtes en un point du thorax.

Biologie : NF : GR 3,5 millions/mm³, GB 8000/mm³ (L 32 %, PN 54 %) plaquettes : normal, crase sanguine : normale

Electrophorèse sur papier : diminution des gamma-globulines

électrophorèse urinaire : protéine de mobilité bêta, traces de prot. de mobilité gamma.

prot. totales sériques : 54 g/l (41 % alb., 13 % Glob.

Medullogramme : 30 % de plasmocytes anormaux, dont beaucoup contiennent des inclusions en batonnet colorés en rose par le Wright-Giemsa, d'analyse difficile car solubles dans l'eau et tous les solvants utilisés, pas biréfringents, ne contiennent pas d'acides aminés comme la cystine ou la tyrosine.

Chromatographie tridimensionnelle de l'urine : révèle les amino-acides, d'où le diagnostic de syndrome de Fanconi de l'adulte.
Dans l'évolution : saignements et hémorragies fréquents, mort par septicémie à colibacille.

VON KLINGHOFFER-VON BOROWICZENY (1961)

3°) Femme, 57 ans, entre en décembre 1960

Clinique : au début, trémor, hyporeflexie, douleurs dorsales (fracture spontanée vertèbre L1)

Radiologie : fracture de L1, géodes costales, ostéoporose iliaque et vertébrale diffuse.

Fonction sternale : plasmocytose microplasmocytaire ; des inclusions intranucléaires nombreuses, des formes polyploïdes. Il n'y a pas d'inclusions nucléaires dans les plasmocytes du sang périphériques.

Biologie : VS 9/18, monte plus tard à 19/40
électrophorèse et immunoelectrophorèse du sérum et de l'urine sont toujours normales.

NF normale (légère anémie en cours d'évolution)

Urine : protéinurie légère, jamais de P B J

Sérum : phosphatases, transaminases, cholestérol, calcium toujours normaux.

Evolution : repart chez elle en mai 1961 avec un corset, traitée à l'endoxan et aux anabolisants.

VISSIAN et coll., 1965

4°) Femme, 67 ans, hospitalisée en août 1962

Clinique : purpura des membres inférieurs, s'étendant jusqu'aux genoux, constitué de petites pétéchies sur fond ocre. De plus, oedème des jambes et oedème des paupières.

Radiologie : des géodes multiples vertébrales, costales, sernales, claviculaires.

Biologie : - syndrome néphrotique avec albuminurie à 10 g/l

- pas de protéinurie de BJ

- électrophorèse des urines normale urémie normale : 0,40

(à l'autopsie : glomérulite membrano-prolif).

- la VS n'a jamais dépassé 55 à la première heure

- NF : anémie à 3 millions avec leucopénie

- 7 myélogrammes négatifs (à l'autopsie : 30 % de plasmocytes dans la moelle.

- électrophorèse sur papier : agrammaglobulinémie sans protéines anormales.

- immunoélectrophorèse : une bande étroite de paraprotéines anormale, peu importante, de type Ig A.

- bilan de coagulation normal à plus. examens successifs métabolisme phosphocalcique normal.

Biopsie cutanée : légère densification dermique et infiltrat leuco-histiocytaire sans signification particulière le muscle n'est pas altéré.

Evolution : des phases d'anasarque et des phases de rémission mort en anasarque en mars 1965 (soit 3 ans après le début).

DA COSTA 1966

5°) Femme, 60 ans, hospitalisée en début 1964

Clinique : souffre de spondylarthrose depuis 10 ans

hospitalisée pour état infectieux persistant sinuso-bronchique.

Peu après son hospitalisation, fracture pathologique de l'humérus droit (en septembre 1963, un myélogramme montre 2,5 % de plasmocytes).

Radiologie : des géodes fémorales, humérales, craniennes d'où le diagnostic de myélome.

Biologie : la VS a oscillé entre 55 et 8

NF et plaquettes sont normaux

pas de protéinurie de BJ (recherché 4 fois)

électrophorèse : prot. totales : 60 g/l, Alb. 55,4 %

alpha 1 5,4 %, alpha 2 12,9 % bêta 14,6 %, gamma 9,2 %

Urines : albuminurie 1,8 g/l ; retard d'élimination de la PSP 15 % : 29 % 70' : 34,2 %.

Cytologie : ponction sternale : 67 % de plasmocytes, comprenant 26 % de formes jeunes. Abondance de réticulocytes (9 %).

LOFFLER et coll., 1967 (6 cas)

6) Femme, 45 ans, entre en été 1959

Clinique : douleurs thoraciques et sacrées

5 mois plus tard : suspicion de glomérulonéphrite chronique.

Biologie : VS : 22/45 NF : normale

électrophorèse sur papier normale en nov. 1959

en avril 1960 : légère montée des alpha 2 globulines

Immunoélectrophrèse : normale. On n'a pas détecté de protéine de BJ même avec un antiserum spécifique.

Urine : protéinurie mais pas de BJ

électrophorèse sur papier de l'urine : suggère la présence de BJ, mais rien n'a été retrouvé à l'immunoélectrophorèse en 1963, une imm. électroph. du sérum a montré un léger dédoublement de la ligne des gammaglob. à l'ext. cathodique (ce qui suggère une protéine anormale légère).

Ponction sternale : 33,5 % de plasmocytes

évolution : ostéolyse progressive.

7°) Homme, 59 ans, entre en 1954 avec VS 17/33

Clinique : cyphose avancée et ostéoporose généralisée (en 1961).

Radiologie : (en 1961) : ostéolyse avancée et extensive de la colonne vertébrale, fractures de côtes.

Biologie : on n'a pas trouvé de protéines de BJ urinaires

2 électrophorèses sériques étaient normales

- Imm. électroph. ligne des gammaglob. raccourcie à l'anode et renflement pathologique près de la rigole des anticorps. Ligne Ig A absente.

Fonction sternale : (et PBO iliaque) : 68 % de plasmocytes polymorphes, aux noyaux à texture lache.

des cell. bi ou tri-nuclées, nucléoles élargis dans quelques cellules.

Evolution : rapide, traitement (prednisone et triazichon) sans effet.

8°) Femme, 65 ans, entre en 1961

en 1961, douleurs osseuses, qui s'aggravent en 1963.

Radiologie : ostéoporose diffuse, lacunes craniennes,
aux clavicules et aux extrémités.

Biologie : VS 21/58, NF normale (petite anémie normochrome)
urine normale, pas de BJ (sur électrophorèse)

électrophorèse sérique sur gel d'amidon : normale, sauf légère
montée relative des alpha 2

Immunoélectrophorèse : hypogammaglobulinémie, ligne additionnelle
non identifiée sur les bêta 2 globulines.

Ponction sternale : oct. 1963 et jan. 1964 : 25 et 28 % de
plasmocytes immatures et polymorphes.

Evolution : ostéolyse progressive ; encore vivante en janvier 1964.

9°) Femme, 68 ans

Clinique : malade en automne 1961 sans diagnostic
printemps 1962, anémie sévère. myélogramme : 4 % de plasmocytes.
Plasmocytes, dont quelques uns très grands et très basophiles.

électrophorèse sur papier : normale

radiologie : ostéoporose normale pour l'âge

urines : normales

1 mois plus tard : VS 45/93 radio du crâne : lacunes ; de plus,
ostéoporose distincte du squelette

des électrophorèses répétées sur papier du sérum ne montrent rien.

L'immunoélectroph. montre une montée non spécifique des Ig dans
leur ensemble.

6 mois plus tard : rien n'a changé

La médullogramme : augmentation des plasmocytes avec cytoplasme
très basophile, des cellules grandes, quelques unes multinuclées.

Evolution : l'état s'améliore sous triazichon et predni solone.
(durée de la maladie : plus de 10 mois).

10°) Homme, 73 ans.

Douleurs au thorax, au pelvis et entre les épaules

en mars 1962 : perte de poids très importante, nodule lymphoïde
dans l'aisselle droite.

Radio : multiples foyers ostéolytiques
biologie : NF anémie normochrome modérée, VS 35/83
urine : des protéines mais pas de BJ
sérum : protéines totales entre 61 et 48 g/l
gammaglobulines entre 8 % et 18 %
immunoelectrophorèse du sérum : pas de para protéines
Ponction sternale : 80 % de plasmocytes, polymorphes et immatures.
Evolution : encore vivant en mars 1963.
l'ostéolyse n'a pas cessé de progresser.

11°) Homme, 63 ans, examiné systématiquement après un accident du travail, survenu en juillet 1963.
On découvre une ostéoporose avancée et des petits foyers ostéolytiques craniens, pelviens et dans les vertèbres lombaires.
Biologie : VS 26/66. 5 electroph. sur papier n'ont pas montré de protéine M, mais seulement un dysprotéïnémie modérée. L'immunoelectrophorèse : augment. des lignes Ig M et Ig A, pas de protéine M.
Ultra centrifugation du sérum : légère augment. des Ig
Urines : pas de protéines ni de P BJ
Myelogramme : 99 % de plasmocytes très polymorphes, très basophiles, et souvent multinucléés, beaucoup sont de grande taille.
Evolution : meurt un mois plus tard, avec un syndrome de transection spinale.

12°) Femme, 55 ans
hospitalisée pour douleurs osseuses, un an après le début des douleurs.
Biologie : VS 19/42, NF : légère anémie et thrombopénie
electrophorèse sérique : baisse des gamma globulines
immunoelectroph. : diminution des Ig M
Urine (concentrée 20 fois) : electroph. et immuno electroph. normales ; ultra centrifugation du sérum normale.
Radiologie : ostéolyse cranienne et pelvienne, qui donne le diagnostic.
Ponction sternale : 57 % de plasmocytes très polymorphes, quelques unstri ou tétra-nucléés
Evolution : le traitement ne ralentit pas l'ostéolyse ; durée d'évolution inconnue.

VIVIEN et coll., 1969

13°) Femme, 40 ans, hospitalisée en avril 1968

Clinique : ostéopathie diffuse très douloureuse (gonalgie, scapulalgie) et une grosseur à l'extrémité interne de la clavicule droite.

Radiologie : des fractures humérales et fémorales, des lacunes à l'emporte pièce au membre sup., au crâne, des lyses qui gommant côtes et pubis.

Biologie : prot. totales 60 g/l. Electroph. sang. ; discrète augmentation des alpha 2 et bêta, franche hypogammaglob. pas de pic monoclonal.

Electrophorèse urines concentrées : un prot. de BJ

Immunolectroph. : diminution des Ig, dédoublement serré de l'arc Ig G dans la partie proximale

Hypercalcémie : 141 mg/l, phosphorémie 36 mg/l

NF : anémie normochrome 3,11 millions de GR, GB 8 300

Ponction de la tumeur claviculaire : 60 % de plasmocytes

Evolution : sous melphalan, normalisation des paramètres toujours en vie en octobre 1968.

DI GUGLIELMO (1966) (3 cos)

14°) Homme, 65 ans, hospitalisé en 1964

Plasmocyte hypogammaglobulinémique avec plasmocytes flammés et absence presque totale d'Ig A à l'immunolectroph. clinique et radiologie : signes osseux.

Ponction sternale : 95 % de plasmocytes, presque tous flammés non pyroninophiles, PAS peu positifs.

Electrophorèse : prot. tot. 53 g/l, gamma glb. 9,3 %

Immunolectroph. : traces d'IG A

Urines : absence de BJ, traces d'Ig à l'immunolectroph.

Conclusion : les cellules flammées ne correspondent pas ici à la présence d'Ig A .

(Remarque : une immunofluorescence aurait sans doute trouvé des Ig A).

15°) Femme, 56 ans, plasmocytose sans altération des protéines sériques et sans PBJ urinaires.

Clinique et radiologie : signes osseux

Ponction sternale : envahie de plasmocytes très riches en vacuoles cytoplasmiques et nucléaires, nombreuses cellules géantes polyploïdes.

Electrophorèse : pas de pic monoclonal, normoglobulinémie

Immuno-electroph. : normale

Remarque : des plasmocytes très atypiques.

16°) Homme, 62 ans.

Radiologie et clinique : signes osseux

Albuminurie sans hyperazotémie, puis montée de l'azotémie et coma urémique

Ponction sternale : 50 % de plasmocytes, dont 61 % contiennent des vacuoles intranucléaires et 1,5 % des vacuoles intracytoplasmiques.

Electrophorèse : hypogammaglobulinémie (12 %)

Immuno-electroph. : diminution des 3 fractions d'Ig

RYCKEWAERT et coll. (1967)

17°) Homme, 66 ans, hospitalisé en août 1967

Clinique et radiologie : signes osseux

Ponction sternale : 15 % de plasmocytes murs, souvent de grande taille, mal limités, parfois flammés, groupés en îlots, PAS négatifs.

Immunofluorescence : positifs uniquement à l'antiserum anti Ig A pour tous les plasmocytes présents sur l'étalement.

Des plasmocytes à noyau excentré à sarcoplasme moins gluorescent que le reste du cytoplasme, des plasmocytes avec inclusions fluorescentes intranucléaires. Positivité faible pour la chaîne lambda.

NF : normale VS : 23/-

Urine : pas de protéinurie ni de PBJ

Electrophorèse sérique et urinaire, sur papier et sur gélose : normales. Immuno EPh du serum : normale,

ImmEPh urinaire : quantité très petite et normale de chaînes légères.

Traitement : melphalan ; évolution : ?

FORBSMANN et NILSSON (1967)

18°) Femme, 82 ans

Clinique et radiologie : signes osseux (douleurs, porose)

Myélogramme : nombre de plasmocytes normal, mais augmentation du nombre des formes anormales : plasmocytes très grands noyau avec réseau de chromatine très fin et parfois nucléolé cellules flammées (au Giemsa), PAS faiblement positives.

Biologie : VS 100/-, NF : anémie normochrome calcium et phosphore sérique normaux,

Electroph. : prot. tot. de 52 à 78 g/l, gammaglob. 9 % à 14 % pas de prot. monoclonale.

Imm EPH : Ig A en très forte diminution, pas de ch. légères

Urines : pas de PBJ, électrophorèse urinaire normale, sauf très petite région anormale en gamma et très petit composant alpha anormal.

Conclusion : myélome à cellules flammées sans Ig A identifiables (NB : une immunofluorescence l'aurait sans doute retrouvée).

JAEGER et CLEMENT, 1966 (6 cas)

19°) Clinique : fatigue, douleur osseuse

VS : 122/150 ; moelle : infiltrée de plasmocytes protéines tot. : 68 g/l NF : 2 millions de GR

Electroph. : alpha 2 augment. (15,5 %)

Immuno-electroph. : Ig G, Ig A et Ig M diminués

présence de PBJ K mobilité alpha 2 dans sang et urine fonction rénale altérée ++ : urémie 0,75 g/l

survie après le début : 22 mois.

20°) Clinique : lombalgies et douleurs des ceintures-atteinte des nerfs crâniens - effondrement de L3, ostéolyse de la calotte crânienne, érosion de la pointe du rocher G

VS : 83/109 ; moelle : infiltration plasmocytaire

Protéines : 56g/l ; electroph. : alpha 2 14,2 %, bêta 17 %

Imm Electroph. : Ig A et Ig G diminuées, Ig M inchangées
Urines : BJ Lambda ; NF : pancytopenie modérée
La fonction rénale s'altère progressivement, l'urémie
s'accroît ; protéinurie 5 à 15 g/24 h
survie : 9 mois.

21°) Clinique : fatigue, arthralgie, hémorragies dues à un
anticoagulant circulant.

VS 118/133 ; moelle normale ; protéines tot. 51 g/l

Electrophorèse : alpha 1 8 %, alpha 19 %

Pas de pic monoclonal. Imm Electroph. : Ig A et Ig G diminuées,
Ig M inchangé. Urine : BJ K et L

Fonction rénale altérée : urée 0,55 à 2,56 protéinurie de 4 à 20 g/l.
Survie : 12 mois.

22°) Clinique : asthénie, douleurs osseuses, vertébrales et
thoraciques, exophtalmie, anémie.

VS : 91/123 ; moelle caractéristique ; protéines tot. 75 puis
62 g/l. Electroph. : augmentation des alpha 2 et pic miniature
des gamma. Imm Electroph. : Ig G Ig A et Ig M diminuées
BJ K et L dans le sang et l'urine

Fonction rénale altérée, urée 0,40 à 1g/l
survie : plus de 11 mois.

23°) Clinique : lombago puis sciatique bilatérale, anémie
2 millions, ostéolyse de la voûte du crâne.

VS : 125/- ; moelle plasmocytaire ; protéines total. 53 g/l
Electroph. : alpha 2 augment. : 17,4 %, gamma : pic miniature
Imm Electroph. : Ig Gdédoublée, présence de chaînes légères ?
NF : anémie 2,42 millions ; fonction rénale : urémie 3,53
survie : 30 mois.

24°) Clinique : fracture pathologique de l'humérus, douleurs
thoraciques.

VS : 115 ; moelle massivement infiltrée ; protéines 76 g/l
Electroph. : pas de pic monoclonal. bêta 8 % gamma 35 %
Imm EPH : paraprotéine gamma A

Survie : 2 ans 1/2, disparition de l'anomalie électrophorétique sous melphalan.

N.B. : dans aucun de ces cas il n'y a de véritable agammaglobulinémie. Les lésions rénales sont dues à la présence de protéines de Bence Jones dans tous ces cas.

RIVER, TEWKSBURY et FUDENBERG (1972)

25°) Femme, 69 ans.

Clinique : douleurs costales, ostéoporomalacie généralisée
moelle : infiltration plasmocytaire. Beaucoup de cellules multinuclées.

NF normale, urines normales.

Electrophorèses sur papier, gel d'agar normales

Immuno-electrophorèse : rien avec les antiserums spécifiques
ni même avec un antiserum obtenu avec le serum de la patiente.

Immunofluorescence : pas de résultat positif.

HUREZ et PREUD'HOMME (1972) 4 malades

Clinique : tous 4 présentent des lésions osseuses et une infiltration médullaire plasmocytaire.

VS : normale ou peu élevée ; pas de cryoglobulinémie

Electrophorèse répétées ; pas de protéine monoclonales

Urines : ni protéines ni BJ

Electrophorèse urinaire avec urines concentrées 100 fois :
pas de composant monoclonal.

Medullogramme et immunofluorescence : chez deux malades,
l'immunofluorescence est positive avec l'antisérum anti alpha
(pour 20 % des plasmocytes) ce qui correspond à la cytologie :
cellules flammées à la coloration Giemsa. Chaines légères L :
fluorescence douteuse. Par ailleurs : inclusions nucléaires
fluores. chez les deux autres malades, tous les plasmocytes
réagissent positivement à l'anti K, avec des résultats douteux à
l'anti gamma.

Microscopie électronique : un seul cas étudié : des citernes
ergaltoplasmiques distendues. A noter : peu de réaction au PAS
des cas alpha-positifs (rôle possible des hydrates de carbone
dans la sécrétion des Ig A.

DELBARRE et coll. 1970, 2 cas

27°) Homme, 52 ans hospitalisé le 18/4/69

Clinique et radiologie : signes osseux : lyses vertébrales, douleur thoracique.

Ponction sternale : 38 % de plasmocytes de grande taille à chromatine fine.

Biologie : VS : 10/- ; pas de cryoglobulinémie

Electroph. hypogamma globulinémie. immuno EPh : normale

Urines : absence de PBJ ; electroph. des urines concentrées : normale. NF : normale. Bilan phosphocalcique : normal
Cytologie : immunofluorescence : anti Kappa positif, anti L, gamma, mu négatif.

Evolution : amélioration sous melphalan et cobalthérapie : encore vivant le 10/5/69.

28°) Homme, 55 ans, entre le 18/7/69.

Clinique et radiologie : douleur dorsale haute et sternale gibbosité D6-D7, déminéralisation diffuse.

Cytologie : 71 % de plasmocytes dans la ponction sternale la plupart de grande taille avec des atypies cellulaires, de grandes vacuoles et de nombreux nucléoles (PBO : même résultat).

Immunofluorescence : antiserum alpha : positif antiserum L : positif faible. autres antiserums : négatif nombreuses inclusions fluorescentes intra nucléaires.

Biologie : VS 2/-, pas de cryoglobuline, NF : normale

Electroph. : hypogammaglobulinémie. Imm EPh: pas de paraprotéine, diminution des Ig A.

Urine : pas de paraprotéine, EPh des urines concentrées normales.

Evolution : remission sous endoxan et prednisone, toujours vivant le 16/10/69.

GACH, SIMAR et SALMON, 1972

29°) Homme, 48 ans, admis en aout 1968

Clinique : depuis 2 mois, douleur au cou irradiant aux épaules, des tumeurs dures et indolores sur le crâne et la mandibule droite ; examen clinique normal, en particulier pas d'adénopathies ni d'hépatosplénomégalie, pas d'ictère ni d'anémie.

Radiologie : des lacunes crâniennes, décalcification de l'axis
lacune sur la clavicule droite.

Biologie : isoenzymes de la LDH modifiées (ce qui suggère une
maladie de système).

Myélogramme normal ; biopsie d'une tumeur crânienne : des plas-
mocytes jeunes presque uniquement, sans vacuoles cytoplasmiques ;
d'où le diagnostic de myélome.

Les électrophorèses, sur acétate, les immunoelectrophorèses avec
antiserum complet et antisérums spécifiques sont normales de même
avec un antiserum produit avec le serum du patient.

L'immunoelectrophorèse de l'urine concentrée de l'IEPh du liquide
cérébrospinal ne donnent rien non plus.

L'immunofluorescence pratiquée sur les plasmocytes est négative.

Etude au microscope électronique : des plasmocytes groupés en
grappe sans espace intercellulaire, aux limites souvent mal définies
(alors que les plasmocytes normaux ne sont jamais groupés, ou sont
groupés autour d'un macrophage ou d'un vaisseau). Le cytoplasme est
occupé de nombreux sacs de réticulum endoplasmique, mais qui ne sont
jamais bourrés de sécrétion comme on le voit habituellement. Pas
d'inclusions : ni corps de Russel ni inclusions cristallines une
zone de golgi modérément développée. La chromatine nucléaire est
concentrée en un large ruban pressé contre la mb nucléaire. Enfin,
il n'y a pas d'inclusion intranucléaire ces plasmocytes sont peut
être issus de la transformation directe de cellules du réticulum,
et sont donc incapables de synthèse des Ig.

MENKES et coll., 1970, 2 cas.

30°) Homme, 38 ans; malien, hospitalisé en aout 1970.

Clinique : dorsalgies basses, parésie et paralysie des M. Inf.
amaigrissement de 18 kgs en 1 an.

Radiologie : lyse de D12, condensation du bassin, du femur, clavicule,
omoplate, crâne.

Biologie : VS : 15 à la lère heure.

N.F. : 4,5 millions de GR; 7 000 GB, poly neutros : 50 %, lymphos 33 %.

Electrophorèse : hypergammaglobulinémie 28,6 % sans pic monoclonal
protéines totales : 78 g/l.

Immunoélectrophorèse : absence d'Ig monoclonales, augmentation des Ig G et de haptoglobine.

Bilan phosphocalcique normal

Absence de protéinurie (même sur les urines concentrées 10 fois

Medullogramme : normal, 6 % de plasmocytes

P B O : prolifération reticulo-plasmocytaire hystiocytaire pas analysée.

Immunofluorescence : 13 % de plasmocytes positifs au serum anti kappa, pour la quasi totalité. Pour les serums anti alpha, mu, lambda, gamma : il y a de rares éléments positifs.

Evolution : le sujet repart au mali en août 1970 dans un état satisfaisant, sous endoxan et prednisone.

31°) Homme, 45 ans, hospitalisé en fin octobre 1968.

Clinique : infections de la sphère respiratoire.

Radiologie : des lacunes osseuses et une ostéoporose vertébrale

Biologie :

Electrophorèse : diminution des gammaglobulines : 12 %

Protéines totales : 69,5 g/l

Immunoélectrophorèse : baisse des Ig G, Ig A, Ig M.

Il y a une ligne anormale hétérogène ne réagissant qu'à l'antisérum K.

Protéinurie : faible, 0,36 g/j. discret pic B.J. à la concentration des urines (chaines légères de type kappa).

Ponction sternale : 15 % de plasmocytes.

Immunofluorescence : tous les plasmocytes sont positifs à l'anti-sérum kappa. De rares éléments positifs aux serums anti alpha, mu, gamma, lambda.

Evolution : satisfaisante sous endoxan (toujours vivant en oct. 1970) disparition de la protéine de BJ sérique, normalisation de la NF et de la VS. Cependant, des tassements vertébraux supplémentaires se sont produits.

CABANEL et coll. (1973)

31°) Homme, 49 ans, hospitalisé en juillet 1969 pour douleurs dorsales, qui regressent puis récidivent en mai 1970.

Radiologie (1970) : un tassement de la 6ème vertèbre dorsale.

Biologie : la VS est de 5 mm à la terre heure, hémogramme normal en dehors d'une leucopenie à $4300/\text{mm}^3$.

Protéines sériques totales : 64 g/l. Electrophorèse de serum :
Albumine : 69 % alpha 1 : 2,5 % alpha 2 : 7,5 %, beta : 10,5 %
Gamma : 10,5 %

Immunoélectrophorèse des protéines sérique : diminution des Ig A

Dosage immunochimique : Ig G 9g/l Ig A 1,35 g/l ; Ig M 0,60 g/l

Urines : pas de protéinurie.

Le malade a été soigné pour une spondylodiscite "tuberculeuse"

En janvier 1971 : de nouvelles radiographies montrent des géodes
costales multiples et des géodes crâniennes
une ostéose lombaire marquée.

Mais l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse ne montrent toujours
pas de dysglobulinémie.

En mai 1971, un nouveau bilan complet est fait, et l'électrophorèse
des urines concentrées 650 fois montre enfin un pic étroit dans la
zone des gammaglobulines. L'immunoélectrophorèse montre qu'il s'agit
de chaînes légères lambda.

Le médullogramme relève une moelle peu riche, avec hématopoïèse normale
il y a des îlots de plasmocytes atypiques, plasmocytes de grande
taille à cytoplasme cyanophile contenant parfois des granulations
azurophiles au May-grünwald - Giemsa.

Leur noyau souvent nucléolé présente une chromatine lâche regroupée
en mottes, certains éléments sont plus franchement réticulaires
avec des prolongements cytoplasmiques allongés et sont alors binucléés.
Evolution : traité au melphalan à partir de juin 1971.

Les douleurs osseuses disparaissent, l'hypogammaglobulinémie persiste,
la protéine de B₂ urinaire est toujours présente.

Le malade est toujours vivant et en bon état général en octobre 1972.

TROIS CAS OBSERVES DANS LE SERVICE
DU PROFESSEUR LAPORTE A PURPAN

IZA. Yvonne

La malade entre dans le service du 26/6 au 28/7 1972 pour Myelome. Elle a été adressée au service pour hyperazotémie découverte lors d'un examen systématique motivé par la baisse de l'état général et pour douleurs osseuses diffuses : la malade, arthrosique ancienne a depuis la fin de 1971 présenté des douleurs au niveau du sternum à la suite d'une chute, avec tuméfaction au niveau du manubrium, puis des douleurs intercostales droites au niveau de D3-D-4, impulsives à la toux, puis des lombalgies avec douleurs dans le territoire du sciatique. Dernièrement une nouvelle chute était suivie de douleurs importantes dans le territoire de l'épaule gauche.

A l'entrée dans le service, l'état général est toujours altéré, avec asthénie, anorexie et amaigrissement. La malade est apyretique, les douleurs osseuses sont persistantes.

Examen ostéo-articulaire : une tuméfaction de la région du manubrium sternal, non douloureuse à la pression, une limitation douloureuse des mouvements de l'épaule gauche, et par ailleurs des manifestations d'arthrose banale, objectivée par la présence au niveau des mains de nodosités d'Heberden et de Bouchard.

La T.A. est à 15/9, l'auscultation cardiaque normale, les pouls périphériques présents et bien perçus, il n'y a pas d'hépatosplénomégalie ni d'adénopathies périphériques, les fosses lombaires sont libres le reste de l'examen est négatif.

Le cliché thoracique montre un complexe primaire cicatriciel ancien. La silhouette cardiaque est de volume normal.

Biologie : VS modérément accélérée à 40 mm à la 1ère heure.

Hémogramme : une tendance à l'anémie avec 3,8 millions de GR

80 % d'hémoglobine, 3400 GB, 21000 réticulocytes, fer sérique 112 gammas.

Protidémie totale 64 g/l, hypogammaglobulinémie à 13 % à l'électrophorèse : albumine 6,5, alpha 1 3,5, alpha 2 13 beta 14 gamma 13.

On a pratiqué un bilan rénal complet.

Hyperazotémie à 0,80 g/l, créatininémie à 30 mg/l.

Clearance à la créatinine 30 ml/mn.

Bilan électrolytique sanguin et urinaire non perturbé.

Recherches de protéinurie : négatives.

Compte d'addis : 9 000 leucocytes/mn, 5 000 hématies/mn.

Les urocultures sont restées stériles.

Il existe une tubulopathie avec défaut de concentration urinaire :
La densité reste très basse à 1 004 malgré une restriction hydrique.

UIV : les reins sont de contour irrégulier mais de taille à peu près normale. La sécrétion se fait dans les délais normaux mais la concentration est mauvaise. Il n'existe pas de signe en faveur d'un syndrome obstructif.

Le bilan osseux : 3 régions sont anormales.

- La colonne dorsale, en particulier D6 dont le pédicule droit et une partie du corps vertébral sont lysés.
- Le sternum dont la partie basse est raréfiée.
- La 7ème côte dont l'arc postérieur est fracturé.

Sur le plan biologique : hyperphosphatasémie alcaline à 80 unités.
La ponction sternale au manubrium a montré 92 % de plasmocytes anormaux.

L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse n'ont pas montré de protéines anormales.

En fin d'hospitalisation apparaîtra une protéine de Bence Jones dont l'analyse électrophorétique montre :

Chaînes légères	kappa	80 %	soit 6,4 g/l
	Lambda	2 %	4,5 g/l
Chaînes lourdes	Ig G	90 %	11,7 g/l
	Ig A	36 %	0,9 g/l
	Ig M	38 %	0,5 g/l

Soit Bj monoclonales lambda : 1,3 g/l

Ig normales : 9,6 g/l

La malade est sortie avec un traitement à l'alkeran.

La malade a été hospitalisée du 3 au 15 septembre 1972. L'état général était satisfaisant malgré une asthénie légère et un amaigrissement de 2,5 kg.

La vitesse de sédimentation était accélérée à 122/170.

L'hémogramme montrait une anémie à 2,4 millions de GR, normochrome, avec leucopénie à 1 400.

Le traitement par l'alkeran a été interrompu, des transfusions de globules déplasmatisés ont été effectuées.

Du point de vue rénal, on notait une protéinurie à 1 g/l, une azotémie à 1,30 g/l*, une créatininémie à 73 mg/l. Le bilan électrolytique et le culot urinaire sont normaux.

* à l'entrée

La malade est réhospitalisée le 20 octobre, son taux d'urémie croît inexorablement : 2,26 g/l le 20, puis 2,28, 2,42, 3,55, 3,66. Le 28 novembre, il est à 5,05 g/l et la malade meurt en coma urémique.

Conclusion : Il s'agit d'une maladie de Kahler hypogammaglobulinémique, avec présence de chaînes légères en quantité assez importante dans l'urine, dont la toxicité rénale a été rapide, puisqu'on a assisté à une montée rapide de l'urémie entre juillet et novembre 1972 c'est l'atteinte rénale qui a entraîné la mort de la malade.

RAB... Osman (84)

Malade entré en avril 1971

Clinique : troubles de la marche dont l'origine reste mystérieuse jusqu'au jour où une radiographie montre une fracture bilatérale et symétrique des deux cols anatomiques du fémur, dues à des fissures de DOOSER-MILKMAN. Une ponction biopsie osseuse montre l'ostéomalacie.

Biologie : les taux de calcémie sont toujours normaux alors que la phosphorémie est toujours basse (autour de 15 mg/l).

Phosphatases alcalines : 220 UI

Les urines : Calcium 600 mg/j, phosphore 1 800 mg/j

sous régime fixe de 250 mg de Ca et 1 g/j de Ph

tous ces éléments imposent un diagnostic de diabète phosphoré.

Des examens complémentaires le confirment :

Clearance du phosphore augmentée : 40 ml/mn (normale : 5 à 10 ml/mn)

Taux de réabsorption du phosphore diminué : 53 % (normale : 90 %)

D'autres anomalies rénales :

- un diabète rénal : 7 à 10 g/l de glucosurie, avec glycémie à 0,90 g/l
- une amino-acidurie importante, intéressant tous les acides aminés vue sur chromatographie bidimensionnelle sur papier (les chromatogrammes sanguins restent normaux). Elle n'est pas due à une surcharge, elle est globale, par atteinte diffuse du tube proximal
- un déficit tubulaire, objectivé par un abaissement de la clearance du P.A.H. à 320 ml/mn.

Une fonction glomérulaire normale, objectivée par une clearance à l'inuline normale (124 ml/mn).

Devant ce syndrome rénal, on évoque une maladie de Kahler

- mais le bilan radiologique, d'une part, ne montre ni ostéoporose ni géodes ni fractures spontanées,

- le bilan biologique est peu évocateur :

VS : 3 mm à la 1ère heure, protides totaux 61 g/l,

Electrophorèse : agammaglobulinémie à 4,3 %

Immunoélectrophorèse : caractère global de l'agammaglobulinémie

Lg G très abaissées, Ig A et Ig M non visibles

Dosage immunologique : Ig G 40 % 4,8 g/l

Ig A 15,5 % 0,2 g/l

Ig M 26,6 % 0,3 g/l

Chaînes K 64 % 5,1 g/l

Chaînes L 53 % 2,1 g/l

Les Ig de la salive, étudiées par immunoelectrophorèse et dosage immunologiques, sont normales.

Dans l'urine : protéinurie de B.J. 4 g/l

(à l'immunoelectrophorèse : chaînes K de mobilité bêta)

Seule la ponction biopsie médullaire a donné un diagnostic de myélome vraiment positif :

Prolifération plasmocytaire diffuse, pauvre en éléments monstrueux, avec assez nombreuses cellules, PAS +

La trame osseuse est très modifiée, avec à la fois une ostéomalacie et une ostéoporose.

La ponction biopsie du rein, insuffisante, n'a pas permis une étude des lésions.

Traitement suivi : phosphore 2 g/j (pas de Ca ni de vitamine D) qui améliore beaucoup l'ostéomalacie.

Alkeran 4 puis 2 mg/j

Conclusion : myélome multiple agammaglobulinémique, avec syndrome de Fanconi de l'adulte.

Il y a une protéine de B J de type K en quantité assez abondante, qui passe pour une grande part dans l'urine (4 g/l).

L'immunofluorescence aurait permis de savoir si les plasmocytes malins en cause ne sécrétaient que des chaînes légères, ou si elles sécrétaient aussi des chaînes lourdes non excrétées.

SAN... Isidore

Malade hospitalisé le 15 mai 1973

antécédents :

- ulcère du bulbe en 1968
- syndrome du canal carpien opéré en 1969

Histoire de la maladie :

A la suite d'un examen clinique à l'occasion d'hémoptysies, on trouve des lésions cutanées, à l'angle interne des paupières supérieures et une macroglossie qui invite à pratiquer une biopsie linguale, qui montre une infiltration amyloïde diffuse, débutant sous la muqueuse et infiltrant largement les plans sous jacents ;

il y a aussi une sclérose disséquant les fibres musculaires. La coloration par le rouge congo, le dichroïsme après polarisation confirment le diagnostic.

Un bilan est pratiqué pour retrouver l'origine de cette amylose :

- une ponction sternale (18 mai 1973) montre la présence de 37 % de plasmocytes anormaux dans la moelle, ce qui était l'hypothèse de myélome.
- l'électrophorèse montre cependant une agammaglobulinémie :
protides totaux : 59/1 Albumine : 56 % alpha 1 : 2,6 %,
alpha 2 %, 16 % bêta : 17 %, gamma : 7 %.
- l'immunoélectrophorèse sérique retrouve une protéine anormale de mobilité gamma rapide et d'antigénicité A (ch lourde) et L (ch légères).
- dans les urines : présence d'une protéine de Bence Jones confirmée par l'immunoélectrophorèse des urines, quantitativement importante, d'antigénicité L.

- le dosage montre, dans le sérum

Chaînes lourdes :	Ig G 49 %	soit 6 g/l
	Ig A 400 %	10 g/l
	Ig M 20 %	0,3 g/l
Chaînes légères :	K : 32 %	2,5 g/l
	L : 330 %	13 g/l

soit : Ig A monoclonale 12 g/l

Ig normales 3,5 g/l

Les autres examens : sur le plan osseux, il n'y avait pas de symptomatologie fonctionnelle, et les radiographies ne montrent pas de lésions lytiques caractéristiques, au niveau du crâne, des côtes ou du rachis.

- sur le plan cardiaque, il y a des manifestations d'angor survenant à l'effort. L'E C G montre des troubles ischémiques dans le territoire postérieur, traduisant une insuffisance coronarienne, comme cela peut se voir dans les manifestations cardiaques de l'amylose. La radiographie thoracique n'objective pas de cardiomégalie.

- sur le plan rénal, il y a une atteinte qui se traduit par

- . une protéinurie : 1,1 g/24 h
- . une azotémie normale : 0,36 g/l
- . une créatininémie limite : 16 mg/l

Une chimiothérapie à l'endoxan est entreprise, qui est interrompue par des complications locales secondaires à la biopsie linguale.

Le malade, sorti le 21/5/73 est de nouveau hospitalisé le 31/8/73 à la suite d'une insuffisance cardiaque à cette époque, il présente une urémie de 1,03 g/l et une créatininémie de 57,9g/l, un fer sérique à 70 gammas une anémie à 3,22 millions de GR. les G.B. sont 9500/mm³ dont 79 % de PN neutros et 12 % de lymphocytes.

Le 7/8/73 il meurt dans un tableau d'insuffisance cardiaque aigue.

L'autopsie montre : un gros coeur dilaté, de consistance ferme compatible avec une infiltration amyloïde.

Un rein de petite taille et de teinte inhomogène, avec des zones trop pales et d'autres aspects congestifs, qui n'évoquent pas, macroscopiquement une amylose.

Conclusion : Il s'agit d'une maladie de KAHLER avec agammaglobulinémie (par étouffement des souches plasmocytaires autres que la souche pathologique) et protéine de B.J. circulante les chaines lourdes sont d'antigénicité alpha, les chaines légères sont d'antignicité.

Il faut noter :

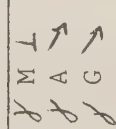
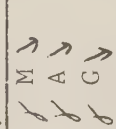
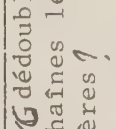
L'absence de manifestations osseuses, caractère tout à fait inhabituel.

La présence d'une amylose, alors que la protéine de BJ qui est quantitativement importante est d'antigénicité L :

- ce qui va dans le sens des thèses qui affirment que les chaines L sont plus "amylogènes",
- la localisation cardiaque de cette amylose,
- l'atteinte rénale, qu'on peut attribuer à l'abondante protéinurie de BJ.

	Age et Sexe	Clinique	VS	PBJ urinaire	Pr. totales	E P	I E P	Fonctions urinaire	Médullogramme	Evolution
SERRE et Coll.	♀ 45	ostéoporose douleurs	24 à 45	-	?	γ G 12 % à 9 %	?	normale	80 % plasmocytes de grande taille	lente
ENGLE et WALLIS	♂ 38	protéinurie crampes tumeurs cos- tales amaigrissement	?	traces sur l'IEP	54g/l	γ G ↗	?	de Fan- coni glucosurie	30 % de plasmocy- tes anormaux nucléaires en bâtonnet	mort par septi- cémie, saignements fréquents
KLINGHOFFER et Coll.	♀ 57	lésions osseuses, douleurs	9 à 19	EP et IEP normales	68g/l	EP normale β ↗	IEP normale	normale	inclusions nu- cléaires nombreu- ses	lente (> 1 an)
VISSIAN et Coll.	♀ 67	lésions cu- tanées, géodes osseu- ses, oedèmes	55	-	?	agamma	bande étroite Ig A	né- phrotique	à l'autopsie : 30 % plasmocytes	mort en
DA COSTA		infections pulmonaires géodes osseu- ses	24 à 8	-	60	γ G ↗	?	albuminu- rie 1,8g retard élimin. PSP	67 % plasmocytes (26 % formes jeu- nes)	?
	41 ♀ +	glomérulo douleur osseuse	22	+ à l'IEP - à l'IEP	?	α 2 A	dédoublement ligne (paraprot. faible PM)	?	33 % plasmocytes	ostéolyse pro- gressive
	59 ♂	ostéoporose ostéolyse	12 à 33	-	?	hypo γ	anomalie ligne 19 G pas de ligne Ig A		68 % de pl immatures et polymorphes	évolution rapide
LOFFLER et	65 ♀	ostéoporose douleurs	21	-		hypo γ	des 2		28 % pl. immatures	?

68	ostéoporose	+				des Ig G et Ig A, Ig M normales	protéinu- rie	Pl polymorphes et immatures	très basophile des cellules mul- tinuclées	sous traitement
73 ♀	douleurs perte de poids ostéo- lyse	35	-	48 à 61	G de 8 à 18 %	des Ig G et Ig A, Ig M normales	protéinu- rie	Pl polymorphes et immatures		bon E.G.
53 ♂	ostéoporose ostéolyse	26	-			des Ig A et Ig H		99 % de pl poly- morphes, très ba- sophiles de grande taille multinu- clées		
40 ♀	ostéoporose tumeur cla- vicule fractures	?	+ à l'EP	60	hypo des et	des Ig dédoub. avec Ig G	normale	60 % lymphocytes		satisfaisante sous traitement (. 7 mois)
65 ♂	douleurs osseuses	?	traces d'IgG à l'IEP	53	hypo	des Ig G traces Ig A abs. Ig M	normale	95 % cellules flammées PAS peu + ME : sacs d'ergas- toplasme		?
56 ♀	douleurs vertébr. ostéolyse	?	-	60	15,7 %	normale	normale	plasmocytes à vacuoles énormes cytoplasmiques et nucléaires, cellu- les géantes poly- phoïdes		?
62 ♀	douleurs osseuses ostéoporose	?	traces IgG	78	12,9 %	des 3 fractions d'Ig	albuminu- rie azotémie	plasmocytes à va- cuoles intracyto- plasmiques et nu- cléaires		mort en coma urémique
66 ♂	ostéoporose douleur lom-	23	-	norma- le	normale	normale	normale	13 % pl. mûrs de gde taille, mal limités, parfois flammés ; PAS(-) IF		?

FORSSMANN et NILSSON	82 ♀	ostéoporose	100	IEP très petit composant anormal	52 à 78	γ G de 9 à 14 %		normale	cellules flammées PAS + grands plasmocytes	évolution très lente : 10 ans
JEAGER et CLEMENT	n°1	douleurs osseuses	122	BJ type K mobilité sang et uri- ne	68	α 2 ↗ 15,5	G A M	altérée +++ urémie 0,75	plasmocytes nombreux	survie 22 mois
	n°2	ostéolyse paralysie nerf crâ- nien	118	BJ type L urine	56	α 2 ↗ β ↗	M A G	altérée ++ urémie	plasmocytes jeunes	survie 9 mois (mort urémie)
	n°3	arthralgies hémorragies	118	BJK et L	51	α 1 ↗ α 2 ↗		altérée urémie	moelle normale	survie 12 mois (mort urémie)
	n°4	anémie douleurs osseuses	91	BJK sang et urine	75 puis 62	α 2 ↗ γ : pic mi- niature		altérée urémie	moelle caractéris- tique	survie 11 mois
	n°5	anémie sciatique	125	BJ ?	53	α 2 ↗ γ : pic mi- niature		urémie	plasmocytes	survie 30 mois
	n°6	fracture humérus douleur tho- rax	115	?	76	β ↗ γ : 35 % sans pic monoclo- nal		normale	moelle massive- ment infiltrée	survie 2 ans 1/2 amélioration de l'IEP sous mél- pholan
RIVER et Coll.	69 ♂	ostéoporo- malacie	?	-	?	normale	normale	normale	plasmocytes : beaucoup de cel- lules multinu- clées IF : pas de résul- tat positif	?

HUREZ et PREUD'HOMME (4 cas)		lésions osseuses	⊥	non	⊥	pas de prot monoclonale			IF : immunofluo- rescence 2 malades α $\pm$ 2 malades γ $\pm$ K+ les 2 cas présen- tent des cellules flammées
DELBARRE et Coll.	52	douleurs os- seuses, lyse verté- brale	10	-	?	hypo γ			38 % de plasmocy- tes de grande tail- le à fine IF : K+, λ -, μ -, α -, γ -
	55	douleurs osseuses	2	-	?	hypo γ			77 % de plasmocy- tes, atypies cel- lulaires, vacuoles ++ et nucléoles++ IF : α +, L+
GACH et Coll.	48	décalcifi- cation lacunes osseuses	?	-		normale	⊥		IF : négative avec tous les antisé- rums, cellules groupées mal limi- tées, sacs ergas- toplasmiques vides (pl. issus de cellu- les réticulaires?)
MENKES et Coll.	38	dorsalgies basses, sciatique paralysie lyses os- seuses	15	-	78	hyper γ 28 % pas de protéine monoclonale	γ G $\nearrow$ haptoglobi- ne $\nearrow$		IF : plasmocytes K+ 13 % de plasmocy- tes état satisfaisant 4 mois plus tard
	45	infections respirat. tassement vertéb.	?	PBJ + à la concen- tration des urines	69,5	hypo γ = 12 %	Ig G $\nearrow$ Ig A $\nearrow$ Ig M $\nearrow$ une ligne K		satisfaisant sou- vent. Tous jours vivant après 2 an

CABANEL et Coll.	49	dorsalgies géodes os- seuses	5	pic 1'EP à 1'IEP	64	hypo	Ig A Ig M Ig G L	éléments réticu- laires flaming cells	
Cas person- nals IZA	♀ 61	douleurs intercos- tales et lombaires	40	BJ Lambda	64	hypo	Ig G Ig A Ig M	92 % plasmocytes anormaux	survie < 1 an (mort par urémie)
RAB	♂	ostéomala- cie	3	BJ	61	hypo : 4,2	Ig G Ig A = 0 Ig M = 0	prolifération plasmocytaire	
SAN	♂	amylose cu- tanée et cardiaque		BJ lambda	59	hypo : 7 %	Ig A mono- clonale 12,5 g/l Ig normales 3,5 g/l	37 % plasmocytes	survie plus de 2 ans

I E P : Immunoélectrophorèse

E P : Electrophorèse

I F : Immunofluorescence

CONCLUSION

Les myélomes hypo ou agammaglobulinémiques se présentent d'une manière générale par des signes cliniques classiques et par des lésions osseuses caractéristiques de même que par la plasmocytose médullaire.

Le problème majeur est en réalité celui des anomalies immunologiques ; en effet, la V.S. est alors normale, l'électrophorèse ne retrouve pas le pic classique monoclonal des gamma-globulines, au contraire, il existe très souvent une hypo voire une agammaglobulinémie. Le diagnostic biologique repose sur l'immuno-électrophorèse et le dosage des immunoglobulines. Cependant, cet examen peut être pris en défaut et seule l'immuno-fluorescence sur les plasmocytes aurait alors de la valeur.

Le problème majeur de ces myélomes hypo ou agammaglobulinémiques est en fait un problème théorique sur le mécanisme de la non excrétion des immuno-globulines ou de la sécrétion des chaînes légères d'une manière isolée.

De plus, des études récentes cherchent à préciser la structure bio-chimique des immuno-globulines sécrétées au cours des maladies de Kahler, en particulier pour préciser leurs anomalies éventuelles.

Ces perturbations de la synthèse et de la sécrétion des immuno-globulines mettent en jeu vraisemblablement des processus cellulaires beaucoup plus généraux tels que la synthèse, la sécrétion des protéines avec leur régulation.

Vu le Président de Thèse
H. Leprieux

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse le 29/05/1974.
Le Président de la Faculté de Sciences et de Médecine
Sabatier



B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ARLET J., VIDAL R., SEBBAG D.
Un cas de maladie de Kahler avec syndrome de
Looser-milkman (syndrome de fanconi de l'adulte)
rev. du rhumat. 1965, 6, 380/383
- 2 - BEAUMONT J.L., POUILLIN M.F., JACOTOT B., BEAUMONT V.
myélome et hyperlipidémie : IV-nature de l'activité
spécifique antilipoprotéine
nouv. rev. fr. hémat. 1967, 7, 481-498
- 3 - BESTETTI-BOSISIO M., LANZAVECCHIA G.
Aspects ultra-structuraux des plasmocytes d'un
nodule myélomateux osseux
nouv. rev. fr. hémat. 1965, 5, 221
- 3 bis BOUE A., BOUE J.G.
Altérations chromosomiques induites par les virus
dans les cellules humaines
nouv. rev. fr. hémat., 1970, 10, 15
- 4 - BOUSSER J.
Les gammopathies monoclonales en dehors de la maladie
de waldenstrom
méd. interne, 1973, 8, 349-354
- 5 - BRAUNSTEINER H. FELLINGER K. PAKESH F.
Disparition de l'ergastoplasme parallèlement à la
décroissance du niveau des paraprotéines dans un
cas de myélome
Blood 1957, 12, 278
- 6 - BRAMBELL F.W.R.
The transmission of immunity from mother to young
and the catabolism of immunoglobulins
lancet, 1966, 11, 1087
- 7 - BRANDTZAIG P.
Human secretory immunoglobulins II - salivary
secretion from individuals with selectivity excessive
or defective synthesis of serum Ig
clin. exp. immunol. 1971, 8, 69-85
- 8 - BROUSTET A., MEUGE C. LEGRAND E.
Anomalies chromosomiques au cours de la LLC, des
processus lympho-réticulaires malins et de la maladie
de Kahler
nouv. rev. fr. hémat. 1970, 10, 91

- 9 - BRUCHER H. MEISER J.
Un cas de myélome à plasmocytes géants
scweiz. med. wschr. 1965, 85, 1426
- 10 - CABANEL G. et Coll.
Myélome hypo-excrétant
sem. hop. Paris 1973, 49 (15) 1057-1066
- 11 - CASTOLDI G.L. RICEI N. PUNTURIERI EX. BOSI L.
Chromosomal balance in plasmocytoma
lancet, 1963, 1, 829
- 12 - CAGGIANO V. et al.
myeloma proteins, B.J. proteins and normal Ig in
multiple myeloma
Blood 1967, 30, 265-287
- 13 - CAGGIANO V. et al.
Ig G myeloma with closed tetrameric B.J. proteinemia
am. J. med, 1969, 47, 978-985
- 14 - CARDINI G. BERSI M. GASPARINI C.
Anomalies chromosomiques dans une leucémie à
plasmocytes
nouv. rev. fr. hémat. 1970, 10, 787
- 15 - CASTAIGNE et Coll.
Plasmocytose médullaire, proteinurie de B.J. et
ostéomyélosclérose
nouv. rev. fr. hémat. 1970, 10, 430-434
- 16 - CATOVSKY and al.
Lymphocyte cultures in multiple myeloma and other
paraproteinemias
british J. haemat. 1969, 17, 608-609
- 17 - CERVALA DE OYA
Mieloma de cadenas ligeras
rev. clín. esp. 1970, 116, 281-286
- 18 - CLAUVEL J.P.
Problèmes posés par la découverte d'une Ig Pathologique
Ig A ou Ig G en l'absence de maladie de Kahler
Thèse med. Paris, 1968, n° 260
- 18 bis
Conception actuelle, théorique et pratique des
dysglobulinémies malignes
J. med. Lyon, 1973, 54, 66, 670

- 19 - COLTMAN C.A.
Multiple myeloma without a paraprotein report of a case with observation of chromosomal composition
arch. int. med. 1967, 120, 687
- 20 - COSTANZA D.J., SMOLLER M.
Multiple myeloma with the fanconi syndrome.
Study of a case with electron microscopy of the kidney
am. J. med. 1963, 34, 125-133
- 21 - DANON, CLAUVEL J.P., SELIGMAN M.
Paraproteines de type Ig G et Ig A en dehors de la maladie de Kahler.
rev. fr. et clin. biol. 1967, 12, 681-701
- 22 - DAS K.C., AIKAT B.K.
Chromosomal abnormalities in multiple myeloma
Blood, 1967, 30, 738-748
- 23 - DELBARRE F. et Coll.
La maladie de Kahler à plasmocytes non sécrétant
(à propos de 2 observations sans paraprotéinémie sérique ni urinaire), identification de la paraprotéine dans les plasmocytes per immunofluorescence
ann. med. int. 1970, 121, 537-544
- 24 - DEVAMBEZ J. et Coll.
8 cas de plasmocytosarcomes à localisation digestive sans modification des protéines sanguines
arch. fr. mal. app. dig. 1971, 60, 13-26
- 25 - DI GUGLIELMO R.
Unusual morphologic and humoral condition in the field of plasmocytomas and myeloma dysproteinemia
acta. med. scand. 1967, 79, 206-211
- 26 - DRIVSHOLM A.
Myelomatosis : a clinical and biochemical study of 101 cases
acta. med. scand. 1964, 176, 509
- 27 - EIN D. et al.
Amino-acid sequence of an amyloid fibril protein of unknown origin
J. biol. chem. 1972, 247, 5653
- 28 - EIN D. WALDMANN F.A.
Metabolic study of an heavy chain disease protein
the J. of immunol. 1969, 103, 345-348
- 29 - ENGLE R.L. WALLIS L.A.
Multiple myeloma and the adult fanconi syndrome, report of a case with crystal like deposits in the tumor cells and in the epithelial cells of the kidney
am. J. med. 1957, 22, 5

- 30 - FORSSMAN O., NILSSON G.
A case of myeloma with flaming cells but no
significant compound in serum or urina
act. med. scand. 1967, 181, 33-6
- 31 - FRANKLIN E.C., FRANGIONE B. et al.
A possible molecular defect in a
J. clin. res. 1970, 18, 422
- 32 - FRANKLIN E.C., FRANGIONE B.
The molecular defects in a protein (CRA) found in a
gamma 1 heavychain disease and its genetic implications
proceed. nat. acad. sci. 1971, 68, 187-191
- 33 - GACH J. SIMAR L. SALMON J.
Multiple myeloma without M type proteinemia
am. J. med. 1971, 50, 835
- 34 - GANEVAL D.
Le rein du myelome
vie médicale, 1972, 13, 1549-1564
- 35 - GASTAD V., LE GALL J.
Une observation de myelome multiple non sécrétant
ouest médical 10/2/1969, 160-167
- 36 - GUILLAN R.A. et al.
Multiple myeloma with hypogammaglobulinemia,
electron microscopy and chromosome study
cancer, 1970, 25, 1187-1192
- 37 - GIRARD M. et Coll.
Sur un cas de myelome multiple sans dysprosidose
sanguine ou urinaire
Lyon med. 1959, 202 491-493
- 38 - GLENNER G.G.
The pathogenetic and therapeutic implications of
the discovery of the origin of amyloid fibrils
hum. path. 1972, 3, 157
- 39 - GLENNER G.G., TERRY W.D., ISERSKY C.
amyloidosis : its nature and pathogenesis
seminars in haematology 1973, 10, 63-83
- 39 bis GOVAERTS A.
Immunologie : historique, aspect général des problèmes,
nouveaux concepts.
Bull. de la Soc. des Sci. Med. du Grand Duché de
Luxembourg, 1973, 2, 135-143

- 40 - GOUDEMAND M.
Les dysglobulinémies malignes
Lille med. 1972 17 (7), 1028-1043
- 41 - JAEGER A., CLEMENT F.
Les myélomes multiples sans pic électrophoretique
swhwei. med. wochenschrift 1966, 45, 1510-1516
- 42 - GOLDBERG L.S., DOUGLAS S. DX, FUDENBERG H.H.
studies on salivary Ig A in agammaglobulinemia
clin. exp. imm. 1969, 4, 579
- 43 - HOBBS J.F.
Immunochemical classes of myelomatoses including
data from a therapeutic trial conducted by a
medical research working party
Br. J. Haemat, 1969, 16, 599
- 44 - JENSEN
Metabolism of BJ proteins in multiple myeloma patients
and patients with renal disease
scand. J. clin. lab. invest. 1970, 26, 13-21
- 45 - HAVEZ R. BIZERTE G.
Conduite à tenir devant une dysglobulinémie du
système gamma
Lille méd. 1972, 17 (n° spécial) 403-409
- 46 - HUREZ D. et al.
Intracellular "monoclonal" immunoglobulin in non
secretory human myeloma
J. imm. 1970, 104, 263-264
- 47 - KIEBOOMS et al.
Myelomatosis without electrophoretic abnormalities and
without BJ proteins
s. afr. med. J. 1969, 48, 812-814
- 48 - VON KLINGHOFFER L., VON BOROWICZENY K.G.
Ein atypisches plasmocytom
scheiz. med. w. schr. 1961, 91, 1193-1195
- 48 bis LAGRUE G., HIRBEC G.
La maladie amyloïde, acquisitions récentes
nouv. presse médic. 1972, 38, 2, 2551-2555
- 49 - LÖFFLER H., KNOPP A., KRECKE H.J.
Cases of multiple myeloma "without paraprotein
germ. med. month., 1967, 12, 1-5
- 50 - MALDONADO J. E., BAYRD E.D., BROWN A.L.
The flaming cells in multiple myeloma
am. J. clin. path. 1965, 44, 605-612

- 51 - MANIGAND et Coll.
Maladie de Kahler familiale : étude immunologique
et caryotypique d'une observation
Presse méd. 1970, 78, 1741
- 52 - MANCINI G. et al.
Immunochemical quantitation of antigens by simple
radial immunodiffusion
immunochemistry, 1965, 2, 235
- 53 - MARANOR et Coll.
Un cas de myélomatose Ig A intéressant le tractus
digestif
digestion, 1970, 3, 294-302
- 54 - MENKES C.J. et Coll.
Myélome à plasmocytes non excréteurs
nouv. presse med. 1972, 1, 309-312
- 55 - MELCHERS F.
La synthèse des anticorps
diascope, 1972, n°11, 5-18
- 56 - METZGER H.
Myeloma proteins and antibodies
am. J. med. 1969, 47, 837-844
- 57 - NILSSON K.
Long term culture of bone marrow biopsies and
peripheral blood leucocytes from patients with
multiple myeloma
acta. path. microbiol. scand. 1970, 78, 492-493
- 58 - NOBLE J.P.
Manifestations cutaneo-muqueuses révélatrices du
myélome multiple
Thèse Paris 1966, n°
- 59 - NORDENSON
Myelomatosis, a clinical review of 310 cases
acta. med. scand. 196 , 179 suppl. 145, 178-186
- 60 - OSSERMAN E.F., TAKATSUKI K.
Plasma cell myeloma : gammaglobulin synthesis and
structure a review of biochemical and clinical data,
with the description of a newly recognized and related
syndrome : H gamma 2 chain disease
medicine (Baltimore) 1963, 42, 357
- 61 - MALDONADO J.E., BAYRD E., BROWN A.L.
The flaming cells in multiple myeloma
am. J. clin. path. 1965, 44, 605-612

- 62 - OLMER J. et Coll.
Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies
voisines
1961, masson ed., Paris
- 63 - PARASKEVAS F., HEREMAN J., WALDENSTROM J.
Cytology and electrophoretic patterns in alpha I A
myeloma
act. med. scand., 1961, 170, 575-589
- 64 - PAROTT D.M., DE SOUSA M.
Thymus dependant and thymus independant populations
origin, migratory patterns and life span
clin. exp. immunol. 1971, 8, 663
- 65 - PARR et al.
Primary amyloidosis with plasmocytic dyscrasia and
a tetramer of B.J. type circulating in serum and urine
blood 1971, 34, 473
- 66 - PEARSE A.G.E. et al.
The genesis of apud-amyloid in endocrin polypeptid
tumors, histo-chemical distinction from immuno-amyloid
wirschows arch. path. anat. 1972, B. 10, 93
- 67 - PICK A.I., OSSERMAN F.
Amyloidosis associated with plasmacell dyscrasia
in Mansdema et al : amyloidosis, amsterdam, excerpta
med found,
1968, p. 100
- 68 - PETITE J.P. et Coll.
Agammaglobulinémie "acquise" primitive de l'adulte avec
prot de B.J. et granulomatose hépatique
sem. hôp. Paris 1968, p. 3263-3269
- 69 - PLAINFOSSE M.C. et Coll.
Aspects radiologiques du myélome
actualités hématologiques, 7ème série (Masson ed.)
- 70 - POLI E., LANZAVECCHIA G., BOSISIO M.
Sur la présence d'inclusions nucléaires dans le
plasmocyte - étude au M.E. d'un plasmocyte dans un
cas de beta 2 myélome
nouv. rev. fr. hemat. 1963, 3, 539
- 71 - PRAGA C., JEAN G., CORTELLARO M.
Anomalies de la formation du caillot dans un cas d'Ig G
myelome - influence de la paraproteine isolée sur
la coagulation et étude ultrastructurale du caillot
nouv. rev. fr. hemat. 1967, 7, 353

- 72 - PRAHL J.W.
N and C terminal sequence of an heavy chain disease
and its genetic implications
nature 1967, 215, 1386
- 73 - PREUD'HOMME J.L. SELIGMANN M.
Intérêt en hématologie de la recherche des Ig liées à la
membrane des lymphocytes
actualités hemat. 7ème série, masson ed.
- 74 - ROITT
Essential immunology
1968, Blackwell Scientific publications ed.
- 75 - RAVAUULT P. et Coll.
20 bs. de maladie de Kahler à évolution azotémique
sans protéinurie ni modif. de
lyon med. 1959, 202, 493-495
- 76 - RIVER G.L., FUDENBERG H.H., TEWKSBURY D.A.
non secretory multiple myeloma
blood, 1972, 40, 2, 204-206
- 77 - ROSENBERG E.B. et al.
Immunoglobulins and chromosome abnormalities in multiple
myeloma
J. formosan med. association, 1970, 69, 399-404
- 77 bis RIVAT Cl.
structure des immunoglobulines (non publié)
- 78 - ROUSSELET F.
Paraprotéïnémies : diagnostic biochimique et immuno-
chimique - problèmes actuels de biochimie appliquée
Ière série (masson ed.)
- 79 - RYCKEWAERT A. et Coll.
Un cas de myélome non sécrétant avec déminéralisation
vertébrale diffuse et rétention intracellulaire de la
globuline myéломateuse
rev. du rhumat. 1969, 36, 621
- 80 - RUFFIE et Coll.
Les myélomes plasmocytaires à B.J.
étude imm. électrophorétique
rev. du rhumat. 1963, 7, 435-441
- 80 bis RUDDERS R.A. et Coll.
double myeloma, production of both 19G type L and
19A type L by a single plasma cell line
am. J. med., 1973, 55, 215-221

- 81 - SELIGMANN M.
Données récentes sur les Ig monoclonales
nouv. rev. fr. hemat. 1970, 10, 329-334
- 82 - SELIGMANN M.
Heavy chain disease
rev. ex. et clin. et biol. 1972, 17, 349-355
- 83 - SELIGMANN M. MESHAKA G. DANON F.
Anomalies des Ig dans certaines agammaglobulinémies
primitives
rev. fr. et clin. et Biol. 1967, 12, 604
- 84 - SUAU E. FEDOU R. LAENS J.
Ostéomalacie par syndrome de Fanconi de l'adulte
secondaire à une maladie de Kahler agammaglobuli-
némique
rev. med. de Toulouse, 1972, 8, 401-415
- 85 - SUSUMU SUGAI
Ig A pyroglobulin, hyperviscosity, syndrome, and
coagulation abnormalities in a patient with
multiple myeloma
blood, 1972, 39, 224
- 86 - SIMAR L.J.
Ultrastructure et constitution des corps nucléaires
dans les plasmocytes
z. zellforsch. 1969, 99, 235
- 87 - SIRVEN R.H.
Multiple myeloma and hypogammaglobulinemia,
à propos of 3 findings
prensa med. argentina. 1968, 55, 2083-2093
- 88 - SORENSON G.D.
Virus like particles in myeloma cells
proceedings soc. exp. biol. med. 1965, 118, 250
- 89 - SPIEGELBERG et al.
catabolims of human gamma G immunoglobulins, of
different heavy chain subclasses
J. clin. invest. 1968, 47, 2323
- 90 - STREIFF F., GILGENKRANTZ S.
Chromosomes et auto-anticorps
nouv. rev. fr. hemat. 1970, 10, 139
- 91 - TERRY D., OHM J.
Implication of heavy chain disease protein sequence for
multiple gene theory synthesis
proc. nat. acad. sci. U.S.A., 1970, 66, 558

- 92 - TAN M., EPSTEIN W.
Polymer formation during degradation of an human
light chain and B.J. proteins by an extract of
the lysosomal fraction of normal human kidney
immunochemistry, 1972, 9, 9-16
- 93 - VERROUST
Les lésions rénales au cours des dysglobulinémies
vie médic., 1972, 13, 1565
- 94 - WALDENSTROM J.
The incidence and cytology of different myeloma types
lancet, 1961, 1, 1147
- 95 - WALDMANN T.A., STROBER W.
Metabolism of the immunoglobulins
progress in allergy, 1969, 13, 1-110
- 96 - ZIEGLER G.
Contribution à l'étude des formes atypiques du
myélome
thèse med. Paris, 1963, n°1014
- 97 - ZOLLAS S. et al.
Synthesis and assembly of Ig by malignant human
plasmacytes
j. exp. med. 1970, 132, 148-162

